

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年2月21日 (21.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/14282 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/82, 213/85, 405/12, 405/14, A61K 31/443, 31/444, 31/4436, 31/455, 31/4409, A61P 43/00, 1/00, 1/10, 3/06, 3/10, 27/02, 11/06, 7/10, 9/10, 19/10, 25/16, 25/28.

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06870

(22) 国際出願日: 2001年8月9日 (09.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-245056 2000年8月11日 (11.08.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 原田 均 (HARADA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田2-24-27 Ibaraki (JP). 浅野 修 (ASANO, Osamu) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田

3-69-21 Ibaraki (JP). 宮澤修平 (MIYAZAWA, Shuhei) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県北相馬郡守谷町松ヶ丘2-39-26 Ibaraki (JP). 上田正人 (UEDA, Masato) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7-402 Ibaraki (JP). 安田昌弘 (YASUDA, Masahiro) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-21-2-2-401 Ibaraki (JP). 安田信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0044 茨城県土浦市大手町16-26 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 古谷 馨. 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, US, ZA.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:

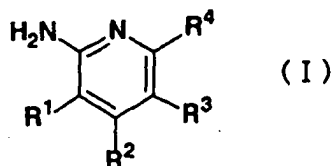
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2-AMINOPYRIDINE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS DRUGS

WO 02/14282 A1

(54) 発明の名称: 2-アミノピリジン化合物および医薬用途



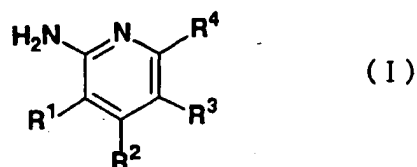
(57) Abstract: 2-Aminopyridine compounds of the general formula (I) and salts thereof, exhibiting excellent adenosine receptor ( $A_{11}$ ,  $A_{2b}$ , or  $A_{2b}$  receptor) antagonism wherein  $R^1$  is cyano, carboxyl, or optionally substituted carbamoyl;  $R^2$  is hydrogen, hydroxyl, optionally substituted  $C_{1-6}$  alkoxy, an optionally substituted  $C_{6-14}$  aromatic carbocyclic group, or an optionally substituted 5- to 14-membered aromatic heterocyclic group; and  $R^3$  and  $R^4$  are each independently an optionally substituted  $C_{6-14}$  aromatic carbocyclic group, a 5- to 14-membered nonaromatic heterocyclic group, a 5- to 14-membered aromatic heterocyclic group, or the like.

[続き有]



(57) 要約:

優れたアデノシン受容体 ( $A_1$ 、 $A_{2a}$ 、 $A_{2b}$  受容体) 拮抗作用を有する次の式で表す 2-アミノピリジン化合物とその塩を提供する。



[式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^3$ および $R^4$ は、同一または相異なって、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員非芳香族複素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基、等を示す。]

## 明 細 書

## 2-アミノピリジン化合物および医薬用途

発明の属する技術分野：

本発明は、新規な2-アミノピリジン化合物、その製造法およびその医薬としての用途に関する。

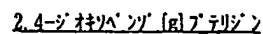
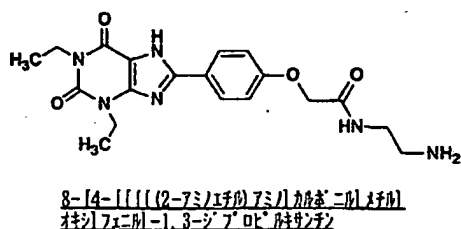
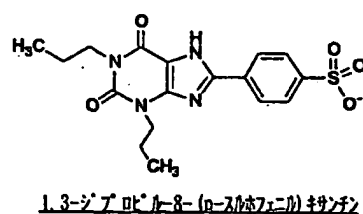
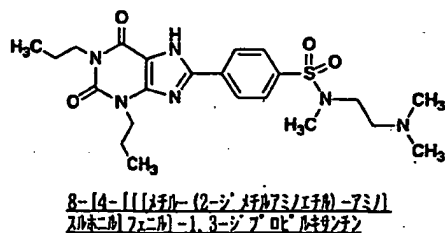
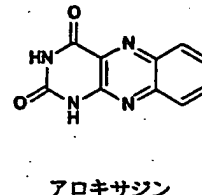
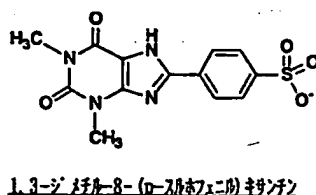
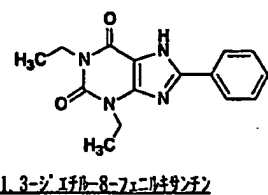
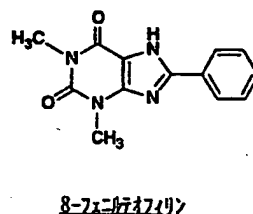
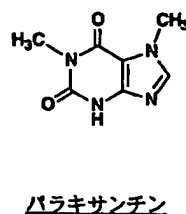
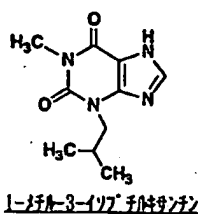
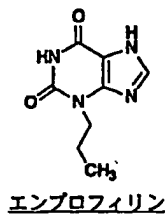
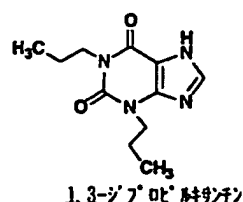
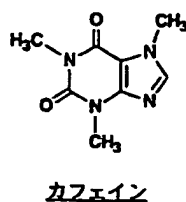
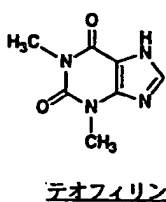
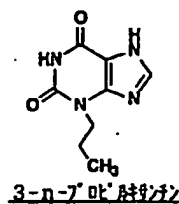
従来の技術：

アデノシンは、生体内のエネルギーレベルやcAMPレベルの調節、カリウム・チャネルの開閉、カルシウムイオンの細胞内流入等、様々な細胞内代謝に関与する重要な調節因子で、Gタンパク質と共役した細胞表面の受容体との相互作用により、その生理活性を発現できる。アデノシン受容体は、当初、アデニレートシクラーゼへの関与に基づいてA<sub>1</sub>受容体およびA<sub>2</sub>受容体の2つに分類され(J. Neurochem., 33, 999-1003, (1979))、さらにその後、A<sub>2</sub>受容体アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性の高低に基づいてA<sub>2</sub>受容体がA<sub>2A</sub>およびA<sub>2B</sub>の2つに分類された(Mol. Pharmacol., 29, 331-346, (1986); J. Neurochem., 55, 1763-1771, (1990))。こうして、現在までにA<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>(A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>)、A<sub>3</sub>の4種のサブタイプが同定されている。A<sub>1</sub>受容体は、G<sub>i/o</sub>ファミリーのタンパク質と共役するタンパク質である。リガンドの結合により、アデニレートシクラーゼを阻害してcAMPレベルを抑制し、また、ホスホリパーゼC(PLC)を活性化してイノシトール-1,4,5-三リン酸(IP<sub>3</sub>)の産生および細胞内カルシウムイオン放出を促進する。A<sub>3</sub>受容体は、A<sub>1</sub>受容体と同様に、cAMPレベルを抑制する受容体であり、また、PLCを活性化してIP<sub>3</sub>産生およびカルシウムイオン放出を促進することが知られている。これに対し、A<sub>2A</sub>およびA<sub>2B</sub>受容体は、アデニレートシクラーゼを活性化し、cAMPレベルの産生を促進する受容体である。A<sub>2B</sub>に関しては、G<sub>q</sub>/G<sub>11</sub>タンパク質を介するPLCとの共役や、IP<sub>3</sub>レベル産生およびカルシウムイオンの細胞内流入を促進す

るとの報告もある (Clin. Invest., 96, 1979-1986 (1995))。各サブタイプは、組織における分布の仕方が異なり、 $A_1$ 受容体は心臓、大動脈、膀胱等に、 $A_{2A}$ 受容体は眼球、骨格筋等に、 $A_3$ 受容体は脾臓、子宮、前立腺等にそれぞれ比較的多く分布し、一方、 $A_{2B}$ 受容体は近位大腸に比較的多く、次いで眼球、肺、子宮、膀胱に多いと報告されている (Br. J. Pharmacol., 118, 1461-1468 (1996))。アデノシン受容体サブタイプが夫々固有の機能を発揮し得るのは、組織間での分布の違いのほか、局所でのアデノシン濃度の違いおよび各サブタイプのリガンドに対する親和性の違いが理由とされている。血小板凝集、心拍、平滑筋緊張、炎症、神経伝達物質の放出、神経伝達、ホルモンの放出、細胞分化、細胞成長、細胞死、DNA生合成等、アデノシンが関与する生理機能は誠に多岐にわたり、このため従来から、アデノシンと中枢神経疾患、心血管疾患、炎症性疾患、呼吸器疾患、免疫疾患等との関連が示唆され、これらの疾患に対するアデノシン受容体のアゴニスト/アンタゴニストの有用性が期待されている。一方、近年、アデノシン $A_2$ 受容体と腸管との関連について重要な報告がなされている。例えば、結腸縦走筋弛緩作用は $A_2$ 受容体を介するとの報告や (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 359, 140-146 (1999))、モルモット遠位結腸縦走筋の収縮に対するアデノシンの弛緩作用は $A_1$ 受容体および縦走筋自体に存在する $A_{2B}$ 受容体を介するものであるとの報告がある (Br. J. Pharmacol., 129, 871-876 (2000))。従来から、アデノシン受容体、特にアデノシン $A_2$ 受容体拮抗剤は、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息の治療剤または予防剤としての有用性が指摘され、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、抗パーキンソン薬、アルツハイマー病薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬等として有用であると期待されている。

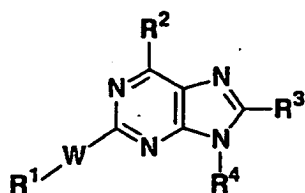
特に $A_{2B}$ 受容体に対して拮抗作用を有する化合物としては、例えば以下の報告がある。

[1] 式

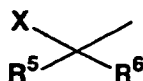


で表わされる化合物。

[2] 式



〔式中、 $R^1$ は(1)式

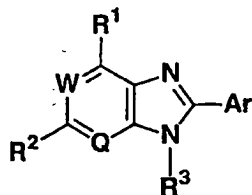


(式中、Xは水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基等を意味する。 $R^5$ および $R^6$ は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい飽和または不飽和の $C_{3-8}$ シクロアルキル基等を意味する。) または(2)置換基およびヘテロ原子を有していてもよい5または6員式芳香環を意味する。Wは、式



を意味する。 $R^2$ は、置換基を有していてもよい低級アルキル基等で置換されていてもよいアミノ基等を意味する。 $R^3$ は、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基等を意味する。 $R^4$ は、置換基を有していてもよい低級アルキル基等を意味する。) で表わされるプリン誘導体または薬理的に許容される塩あるいはそれらの水和物(特開平11-263789号)。

[3] 一般式



〔式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-8}$ アルキル基等を意味し、 $R^2$ は $C_{1-8}$ アルキル基等で置換されていてもよいア

ミノ基等を意味し、 $R^3$ はハロゲン原子、水酸基または $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{3-8}$ アルキニル基等を意味し、 $Ar$ は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基等を意味し、 $Q$ および $W$ は同一または異なって $N$ または $CH$ を意味する。)で表されるプリン化合物または薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物。

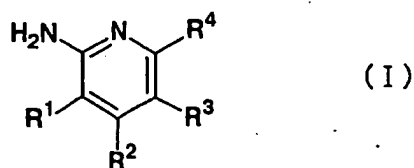
[4] Drug Development Research, 48: 95-103 (1999) および J. Med. Chem., 43: 1165-1172 (2000) に記載されている $A_{2B}$ 受容体アンタゴニスト。

一方、ピリジン化合物としては、例えばWO 96/24584、米国特許第5,686,470号、米国特許第5,916,905号等に、5,6-芳香族置換ピリジン化合物類に関する報告がある。また、DE 4117802 A1号公報には、2-アミノ-3-ピリジンカルボニトリルに関する報告、ならびに、ピリジン環の4,5および6位がフェニル基で置換された化合物に関する報告がある。しかしながら、これらの化合物とアデノシン受容体との関連についての記載や示唆はなく、全く知られていない。

上記の如く、アデノシン受容体拮抗作用を有する化合物、特にアデノシン $A_2$ 受容体(中でも $A_{2b}$ 受容体)拮抗作用を有する化合物は、医薬として優れた作用を発揮し得ると期待されており、その提供が切望されている。しかしながら、アデノシン受容体に対し優れた拮抗作用を示し、且つ、医薬としても有効に作用する化合物は未だ見出されていない。従って、本発明の目的は、アデノシン受容体(特に $A_2$ 受容体、 $A_{2b}$ 受容体)が関与する疾患の治療剤または予防剤として有用な該受容体阻害化合物を探索し見出すことにある。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、精力的に研究を重ねた。その結果、式

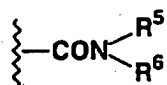


〔式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシ基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^3$ および $R^4$ は、同一または相異なって、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員非芳香族複素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す；ただし、(1)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-プロモ-2-チエニル基で、 $R^3$ が3, 4-ジメトキシフェニル基で、且つ、 $R^4$ が2-チエニル基である場合、(2)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、(3)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-クロロフェニル基で、 $R^3$ がフェニル基で、且つ、 $R^4$ が4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-オキソ-2(1H)-フトラジニル基である場合、(4)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が1-ピペラジニル基である場合、(5)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が1-ピリジル基である場合、(6)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基である場合、(7)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-モルフォリニル基である場合、(8)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-メチルフェニル基で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、ならびに、(9)  $R^1$ がシアノ基で、且つ、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合を除く。〕で表わされる化合物またはその塩を合成することに初めて成功し、予想外にも、該化合物およびその塩がアデノシン $A_2$ 受容体、特に $A_{2B}$ 受容体に対し優れた拮抗作用を有することを見出した。そして、更なる鋭意検討の結果、該化合物またはその塩が、アデノシン受容体、特にアデノシン $A_2$ 受容体、中でもアデノシン $A_{2B}$ 受容体が関与する疾患、例えば、便秘症、過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う



便秘症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等の治療剤、予防剤または改善剤として有用なほか、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、抗パーキンソン薬、アルツハイマー病薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬、等としても有用であることを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、(1) 前記式 (I) で表わされる化合物またはその塩、(2) 前記 (1) において  $R^1$  がシアノ基である化合物またはその塩、(3) 前記 (1) において  $R^1$  が式



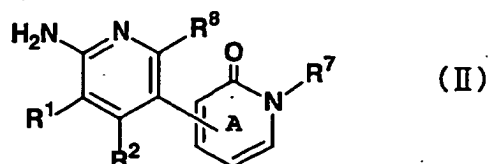
[式中、 $R^5$  および  $R^6$  は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示す。] で表わされるカルバモイル基である化合物またはその塩、(4) 前記 (1) において  $R^2$  がそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基である化合物またはその塩、(5) 前記 (1) において  $R^2$  がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である化合物またはその塩、(6) 前記 (1) において  $R^2$  がハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である化合物またはその塩、(7) 前記 (1) において  $R^2$  が水素原子である化合物またはその塩、(8) 前記 (1) において  $R^3$  および  $R^4$  が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基または 5 乃至 14 員芳香族複素環式基である化合物またはその塩、(9) 前記 (1) において  $R^3$  および  $R^4$  が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリニル基、イ

ソキノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、インドリル基またはイソインドリル基である化合物またはその塩、(10) 前記(1)において $R^3$ および $R^4$ がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である化合物またはその塩、(11) 前記(1)において $R^3$ および/または $R^4$ が下記置換基群aより選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である化合物またはその塩(前記置換基群aとは(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトリル基、(4)ニトロ基、(5)(i)水酸基、(ii)ニトリル基、(iii)ハロゲン原子、(iv) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(v)ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、(vi) $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(vii)ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、(viii) $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(ix)ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、(x) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(xi) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xii) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xiii)アラルキルオキシ基、(xiv)TBDMsオキシ基、(xv) $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、(xvi) $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、(xvii) $C_{2-6}$ アルケニルカルボニルオキシ基、(xviii) $C_{2-6}$ アルキニルカルボニルオキシ基、(xix) $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(xx) $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基および(xxi) $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基、(6)(i) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(ii)アラルキルオキシ基および(iii)水酸基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基または $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、(7)(i)水酸基、(ii)ニトリル基、(iii)ハロゲン原子、(iv) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(v)アラルキルオキシ基、(vi)TBDMsオキシ基、(vii) $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、(viii) $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基および(ix) $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基または $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、(8)(i) $C_{1-6}$ アルコ

キシ基、(ii)アミノ基、(iii) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(iv)ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、(v) $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(vi)ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、(vii) $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(viii)ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、(ix) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(x) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および(xi) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基から選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9)(i) $C_{1-6}$ アルキル基、(ii) $C_{2-6}$ アルケニル基、(iii) $C_{2-6}$ アルキニル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、(v) $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、(vi) $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、(vii) $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、(viii) $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基および(ix) $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基から選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(10) $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、(11) $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、(12) $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、(13) $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、(14) $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、(15) $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基、(16)ホルミル基、(17)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキル基、(v) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi) $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、(18)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキル基、(v) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi) $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキル基、(v) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi) $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、ならびに、(20)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv) $C_{1-6}$ アルキル基、(v) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi) $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群を示す)、(12)前記(1)において $R^3$ および/または $R^4$ が水酸基、ハロゲン原

子、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる1個以上の基で置換されているフェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である化合物またはその塩、(13)前記(1)において $R^3$ または $R^4$ が置換基を有しているフェニル基、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジル基である化合物またはその塩、

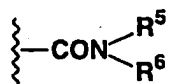
(14)前記(1)において式



〔式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシル基または置換基を有しているフェニル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有しているフェニル基、5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^7$ は下記置換基群bから選ばれる基を示し； $R^8$ はそれぞれ置換基を有しているフェニル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；A環は下記置換基群bから選ばれる1乃至4個の基で置換されているフェニル基、含窒素6員環を示す。〕

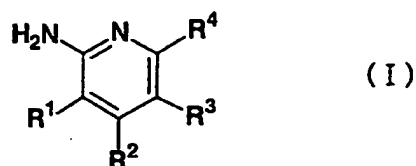
＜置換基群b＞水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{2-7}$ 脂肪族アシル基、置換基を有しているフェニル基、カルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、置換基を有しているフェニル基、アミノ基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、置換基を有しているフェニル基、 $C_{2-6}$ アルキ

ニルスルホニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、および、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。]で表わされる化合物またはその塩、  
 (15) 前記(14)において $R^1$ がシアノ基である化合物またはその塩、  
 (16) 前記(14)において $R^1$ がカルボキシ基である化合物またはその塩、  
 (17) 前記(14)において $R^1$ が式



[式中、 $R^5$ および $R^6$ は前記定義と同意義を示す。]で表わされるカルバモイル基である化合物またはその塩、  
 (18) 前記(14)において $R^2$ が水素原子である化合物またはその塩、  
 (19) 前記(14)において $R^7$ および $R^7$ 以外のA環の置換基が前記置換基群aから選ばれる化合物またはその塩、  
 (20) 前記(14)において $R^7$ が水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基である化合物またはその塩、  
 (21) 前記(14)において $R^8$ が置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基である化合物またはその塩、  
 (22) 前記(14)において $R^8$ がハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基である化合物またはその塩、  
 (23) 前記(1)において化合物が2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジニカルボニトリル、2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジニカルボニトリル、2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジニカルボニトリル、2-アミノ-6-(2-フ

リル) - 5 - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチノニトリル、2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) - 6 - (2-フリル) - ニコチノニトリル、2-アミノ-6-(2-フリル) - 5 - (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチノニトリル、2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル) - 5 - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチノニトリルおよび2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル) - 5 - (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチノニトリルから選ばれるいずれか1種である化合物またはその塩、(24)式



〔式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^3$ および $R^4$ は、同一または相異なって、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員非芳香族複素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す；ただし、(1)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-ブromo-2-チエニル基で、 $R^3$ が3, 4-ジメトキシフェニル基で、且つ、 $R^4$ が2-チエニル基である場合、(2)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、(3)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-クロロフェニル基で、 $R^3$ がフェニル基で、且つ、 $R^4$ が4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル基である場合、(4)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が1-ピペラジニル基である場合、(5)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が1-ピリジル基である場合、(6)  $R^1$

がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基である場合、(7)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-モルフォリニル基である場合、(8)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-メチルフェニル基で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、ならびに、(9)  $R^1$ がシアノ基で、且つ、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合を除く。) で表わされる化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、(25) 前記(24)においてアデノシン受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である組成物、(26) 前記(24)においてアデノシン $A_2$ 受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である組成物、(27) 前記(24)においてアデノシン $A_{2B}$ 受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である組成物、(28) 前記(24)においてアデノシン受容体拮抗剤である組成物、(29) 前記(24)においてアデノシン $A_2$ 受容体拮抗剤である組成物、(30) 前記(24)においてアデノシン $A_{2B}$ 受容体拮抗剤である組成物、(31) 前記(24)において排便を促進するために用いる組成物、(32) 前記(24)において便秘症の治療剤、予防剤または改善剤である組成物、(33) 前記(24)において便秘症が機能性便秘症である組成物、(34) 前記(24)において過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症または腸閉塞に伴う便秘症の治療剤、予防剤または改善剤である組成物、(35) 前記(24)において消化管検査時または手術前後における腸管内容物排除のために用いる組成物、(36) 前記(24)において糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症または喘息の治療剤または予防剤である組成物、(37) 前記(24)において血糖降下剤、耐糖能障害改善剤またはインスリン感受性増強剤である組成物、(38) 前記(24)において降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、抗パーキンソン薬、アルツハイマー病薬、炎症性腸疾患治療薬またはクローン病治療薬である組成物、等に関する。

即ち、本発明は、上記2-アミノピリジン化合物またはその薬理上許容される

塩および薬理上許容される担体を含有してなる医薬組成物、上記化合物またはその薬理上許容される塩をアデノシン受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤の製造に用いる用途および上記化合物またはその薬理上許容される塩の薬理上有効量を患者に投与することによりアデノシン受容体が関与する疾患を治療または予防する方法である。

発明の詳細な説明：

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書における「拮抗剤」とは、アデノシン受容体、特にアデノシン $A_2$ 受容体（最も好ましくは $A_{2B}$ 受容体）に親和性を有し、かつ、受容体を不活性化する剤を示す。

本願明細書における「アデノシン受容体が関与する疾患」とは、アデノシン $A_1$ 受容体、 $A_{2A}$ 受容体、 $A_{2B}$ 受容体または $A_3$ 受容体が関与する疾患を意味し、例えば各種便秘症、過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う便秘症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等や、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、抗パーキンソン薬、アルツハイマー病薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬が有効な疾患、等があげられる。

本願明細書において用いる「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合両者を包む意味で用いられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定



されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物(I)またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物(I)が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物(I)またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1,3-ヘキサジエニル基、1,6-ヘキサ

ンジエニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、iso-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニル

オキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルキニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、3-メチル-1-プロピニルオキシ基、1-エチニル-2-プロピニルオキシ基、2-メチル-3-プロピニルオキシ基、1-ペンチニルオキシ基、1-ヘキシニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジイニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジイニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*sec*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*iso*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*iso*-ヘキシルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等があげられる。本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルチオ基を示し、好適な基としては例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、

1-ヘキセニルチオ基、1, 3-ヘキサンジエニルチオ基、1, 6-ヘキサンジエニルチオ基、等があげられる。本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルキニルチオ基」とは、炭素数2乃至6のアルキニルチオ基を示し、好適な基としては例えばエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、3-メチル-1-プロピニルチオ基、1-エチニル-2プロピニルチオ基、2-メチル-3-プロピニルチオ基、1-ペンチニルチオ基、1-ヘキシニルチオ基、1, 3-ヘキサンジイニルチオ基、1, 6-ヘキサンジイニルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成された $C_{3-8}$ シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロベン-1-イル、シクロプロベン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル

ル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本願明細書において用いる「C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基」および「アリール」

とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

本願明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」および「ヘテロアリール」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、①例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；②含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；③含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；④2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキ

サゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{2-7}$ 脂肪族アシル基」とは、 $C_{2-7}$ 脂肪族カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いた原子団を示し、好適な基としては例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「アリーールアシル基」とは、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基で置換されたカルボニル基を示し、「ヘテロアリーールアシル基」とは、5乃至14員芳香族複素環式基で置換されたカルボニル基を示す。該「 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」および「5乃至14員芳香族複素環式基」は、それぞれ前記定義と同意義を示す。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」、「 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基」および「 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基」における好適な例をあげると、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*iso*-プロペニルスルホニル基、*iso*-ペンテニルスルホニル基、エチニルスルホニル基、等があげられる。本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基」、「 $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基」および「 $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基」における好適な例をあげると、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*iso*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*iso*-プロペニルスルフィニル基、*iso*-ペンテニルスルフィニル基、エチニルスルフィニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよいアミノ基」における当該「置換基」としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキル

カルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基、等から選ばれる1または2個の基があげられるほか、該置換基どうしが結合により一緒になって3乃至8員含窒素環を形成していてもよい。前記 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基および $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基の「置換基」における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、等があげられる。前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における特に好適な例を具体的にあげると、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*iso*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*iso*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*iso*-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルプロピルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、2-エチルプロピルアミノ基、1-メチル-2-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、*N*, *N*-ジメチルアミノ基、*N*, *N*-ジエチルアミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-プロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*iso*-プロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*iso*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*tert*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*iso*-ペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(ネオペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ヘキシル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(1-メチルプロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ基、*N*-メチル-*N*-エチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-(*n*-プロピル)アミノ基、*N*-メチル-*N*-(*i*-プロピル)アミノ基、ビニルアミノ基、アリルアミノ基、



(1-プロペニル) アミノ基、イソプロペニルアミノ基、(1-ブテン-1-イル) アミノ基、(1-ブテン-2-イル) アミノ基、(1-ブテン-3-イル) アミノ基、(2-ブテン-1-イル) アミノ基、(2-ブテン-2-イル) アミノ基、N, N-ジビニルアミノ基、N, N-ジアリルアミノ基、N, N-ジ(1-プロペニル) アミノ基、N, N-イソプロペニルアミノ基、N-ビニル-N-アリルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-(1-プロピニル) アミノ基、N, N-(2-プロピニル) アミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシニルアミノ基、ヒドロキシメチルアミノ基、1-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、iso-プロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ビニルスルホニルアミノ基、アリルスルホニルアミノ基、iso-プロペニルスルホニルアミノ基、iso-ペンテニルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基、iso-プロピルカルボニルアミノ基、n-ブチルカルボニルアミノ基、tert-ブチルカルボニルアミノ基、ビニルカルボニルアミノ基、アリルカルボニルアミノ基、iso-プロペニルカルボニルアミノ基、iso-ペンテニルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロ

ビル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、等)、 $C_{2-6}$ アルケニル基(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等)、 $C_{2-6}$ アルキニル基(例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 6-ヘキサンジインイル基、等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、sec-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、等)、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、等)、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基(例えばエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、等)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、iso-プロピルチオ基、sec-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、iso-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、等)、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基(例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、等)、 $C_{2-6}$ アルキニルチオ基(例えばエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、等)、 $C_{2-7}$ 脂肪族アシル基(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等)、カルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アル

キニルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、 $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基（例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*iso*-プロペニルスルホニル基、*iso*-ペンテニルスルホニル基、エチニルスルホニル基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*iso*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*iso*-プロペニルスルフィニル基、*iso*-ペンテニルスルフィニル基、エチニルスルフィニル基、等）、ホルミル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等）、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基（例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基、等）、5乃至14員非芳香族複素環式基（例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホルル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、ピリドン環から誘導される基、フタルイミド環やスクシンイミド環から誘導される基、等）、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基（例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、インダセニル基、等）、5乃至14員芳香族複素環式基（例えばピロリル基、ピリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジ

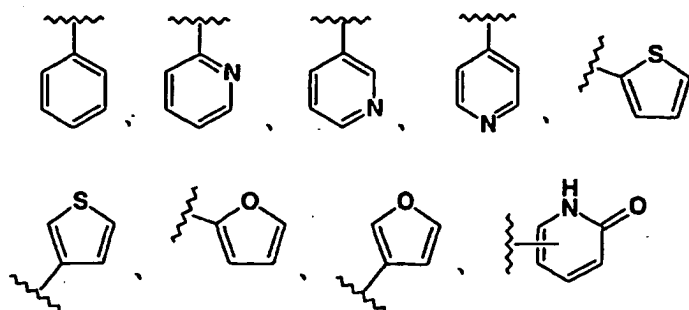
ニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等)、等の基があげられ、これらの置換基は更に置換基を有していてもよい。

前記式 (I) において、 $R^1$  はシアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し、最も好適な基は特に限定されない。前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」における当該「置換基」の好適な例をあげると、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基、等から選ばれる基があげられ、カルバモイル基の窒素原子は、前記置換基群から選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。更に、前記置換基どうしが結合により一緒になって、3 乃至 14 員含窒素環 (例えばピロリジル基、ピロリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、等) を形成してもよく、且つ更に、該含窒素環は置換基を有していてもよい。

前記式 (I) において、 $R^2$  における好適な基は特に限定されないが、より好

適な基としては、水素原子、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル、チエニル、フリル、イミダゾリル基、等があげられ、更に好適な例としては水素原子があげられる。

前記式(I)において、 $R^3$ および $R^4$ は、互いに独立にそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員非芳香族複素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し、好適な基をあげると、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基(例えばフェニル基、ナフチル基、等)、5乃至14員非芳香族複素環式基(例えばピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、窒素原子が置換されていてもよい6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジル基、等)または5乃至14員芳香族複素環式基(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフリル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等)があげられ、更にこれらの基は置換基を有していてもよい。 $R^3$ および $R^4$ におけるより好適な例をあげると、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい式



等で表される基があげられる。なお、前記6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジル基が置換基を有する場合には、該置換基が窒素原子に結合する場合も含まれる。

$R^3$ および $R^4$ における「置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基」、「置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基」、「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」、「置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基」および「置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基」における当該「置換基」における〔1〕好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、置換されたカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基および置

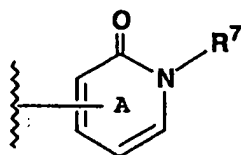
換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基から選ばれる1個以上の基があげられ、[2]より好適には、(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)ニトロ基、(5)(i)水酸基、(ii)シアノ基、(iii)ハロゲン原子、(iv) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(v)ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、(vi) $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(vii)ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、(viii) $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(ix)ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、(x) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(xi) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xii) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xiii)アラルキルオキシ基、(xiv)TBDM Sオキシ基、(xv) $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、(xvi) $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、(xvii) $C_{2-6}$ アルケニルカルボニルオキシ基、(xviii) $C_{2-6}$ アルキニルカルボニルオキシ基、(xix) $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(xx) $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基および(xxi) $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基、(6)(i) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(ii)アラルキルオキシ基および(iii)水酸基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基または $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、(7)(i)水酸基、(ii)ニトリル基、(iii)ハロゲン原子、(iv) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(v)アラルキルオキシ基、(vi)TBDM Sオキシ基、(vii) $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、(viii) $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基および(ix) $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基または $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、(8)(i) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(ii)アミノ基、(iii) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(iv)ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、(v) $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(vi)ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、(vii) $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(viii)ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、(viii) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(ix) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基および(x) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基から選ばれる基で置換されたカルボニル基、

(9)(i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(iii)  $C_{2-6}$ アルキニル基、(iv)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、(v)  $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、(vi)  $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、(vii)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、(viii)  $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル基および(ix)  $C_{2-6}$ アルキニルカルボニル基から選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(10)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、(11)  $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、(12)  $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、(13)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、(14)  $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、(15)  $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基、(16)ホルミル基、(17)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)  $C_{1-6}$ アルキル基、(v)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi)  $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル基または  $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、(18)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)  $C_{1-6}$ アルキル基、(v)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi)  $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)  $C_{1-6}$ アルキル基、(v)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi)  $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、ならびに、(20)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)  $C_{1-6}$ アルキル基、(v)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi)  $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{1-6}$ アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基から選ばれる1個以上の基があげられ、[3]最も好適には、水酸基、ハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等)、シアノ基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキル基(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、等)、 $C_{2-6}$ アルケニル基(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、等)、 $C_{2-6}$ アルキニル基(例えばエチニル基、1-プロピニ

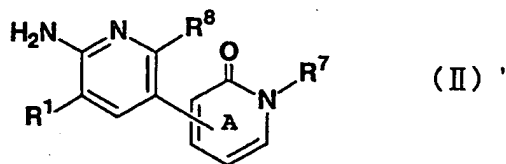


ル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、等)および $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基(ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、等)から選ばれる1個以上の基である。

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物またはその塩における好適な態様は特に限定されないが、その中でもより好適な態様をあげると、 $R^3$ が式



〔式中、 $R^7$ は前記置換基群bから選ばれる基を示し；A環は前記置換基群bから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい含窒素6員環を示す。〕で表わされる基である化合物またはその塩であり、更に好適な態様をあげると、式



〔式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシ基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^7$ は前記置換基群bから選ばれる基を示し； $R^8$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；A環は前記置換基群bから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい含窒素6員環を示す。〕で表わされる化合物またはその塩である。 $R^1$ 、 $R^7$ および $R^8$ におけるそれぞれの好適な態様は前記例示列举の如くである。

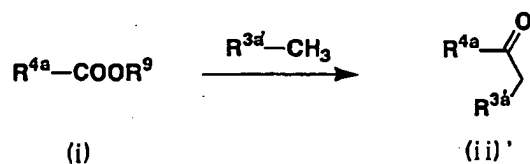
本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬

理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）、有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、等である。

#### [製造法]

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下に記載する「室温」とは、0乃至40℃付近をいう。

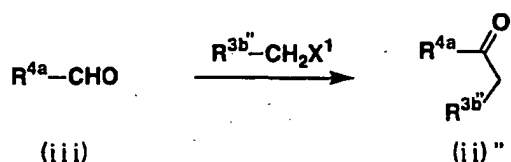
#### 製造法1



式中、 $\text{R}^{3a'}$ は4位に窒素原子を有し、且つ、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基（例えば、4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-ピリダジニル基等）を示し、 $\text{R}^{4a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 $\text{R}^9$ は $\text{C}_{1-8}$ アルキル基を示す。本発明にかかる前記式（I）で現れる化合物の製造原料としての1,2-ビアリール-1-エタノン化合物(ii)'は、塩基存在下、芳香族カルボン酸エステル(i)を式 $\text{R}^{3a'}-\text{CH}_3$ で表わされる4-メチル芳香族複素環化合物と溶媒中で反応させ、脱アルコール縮合により製造することができる。使用する塩基は出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害し

ない限りにおいて特に限定されないが、好適にはリチウム ビス(トリメチルシリル) アミドやリチウム ジイソプロピルアミドに代表される2級アミンの金属塩等である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコール等のなエーテル類である。反応温度は、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至室温であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 付近である。

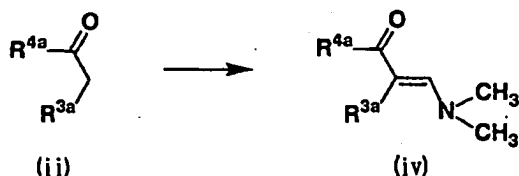
### 製造法2



式中、 $\text{R}^{3a''}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を、 $\text{R}^{4a}$ は前記定義と同意義を、 $\text{X}^1$ はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基またはアリースルホニルオキシ基を示す。本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の製造原料としての1, 2-ビアリール-1-エタノン化合物(ii)''は、前記製造法1以外にも、本製造法2により製造することができる。すなわち、芳香族アルデヒド(iii)から調製される芳香族トリアルキルシリルシアノヒドリン化合物と式 $\text{R}^{3a''}\text{-CH}_2\text{X}^1$ で表わされる化合物を塩基存在下縮合させた後に、フッ素化合物を作用させ、脱シアニ化トリアルキルシリル化して製造する。(iii)から芳香族トリアルキルシリルシアノヒドリンを調製する試薬としては、トリメチルシリルシアニドに代表されるシアニ化トリアルキルシリル化合物を用いるのが好ましい。この際、触媒としてヨウ化亜鉛(II)等の金属塩を併用するのも好ましく、速やかに反応を進行させることができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはリチウム ビス(トリメチルシリル) アミドやリチウム ジイソプロピルアミドに代表される2級アミンの金属塩、等である。使用するフッ素化合物は、出発

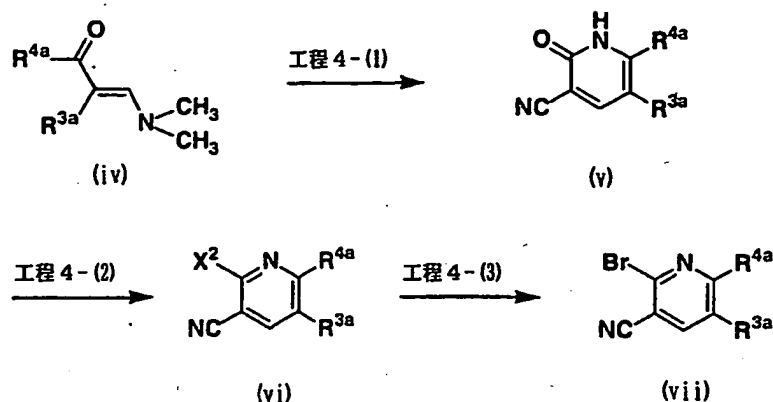
原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはフッ化水素酸、アミンのフッ化水素酸塩であり、より好適にはテトラブチルアンモニウム フロリドである。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコール等のエーテル類である。反応温度としては、 $-78^{\circ}\text{C}$ 乃至室温が好ましい。

### 製造法 3



式中、 $\text{R}^{3a}$ および $\text{R}^{4a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン誘導体(iv)は、本発明にかかる化合物(I)の製造原料である。(iv)は、前記製造法1または2で製造した(ii)の活性メチレンに $N,N$ -ジメチルホルムアミド ジメチルアセタールを作用させて製造することができる。本反応は、無溶媒で行うのが最も好ましいが、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解する溶媒(例えば $N,N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、 $N,N$ -メチルピロリドン、ベンゼン、トルエン、等)等で希釈して行っても好ましい結果を得ることができる。反応温度は、通常、室温乃至 $120^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $100^{\circ}\text{C}$ 付近である。

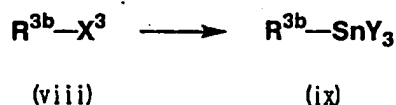
本発明にかかる化合物である(vii)は、前記製造法1乃至3で得られた化合物を用いて以下のように製造することができる。

製造法 4

式中、 $R^{3a}$ および $R^{4a}$ は前記定義と同意義を示し、 $X^2$ はハロゲン原子を示す。  
 (vii)は、前記製造法 3 で得た化合物(iv)から中間体(v)および(vi)を順に經由して製造することができる(式中の工程 4-(1)乃至 4-(3))。2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジルカルボニトリル誘導体(v)は、(iv)を塩基存在下で2-シアノアセトアミドと反応させてを製造することができる(工程 4-(1))。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、等のアルカリ金属のアルコキシドが好ましいが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、等のアルカリ金属の炭酸塩を用いても好ましい結果を得ることができる。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール等である。反応温度は、通常、室温乃至120℃であり、より好適には80℃付近である。2-ハロゲノ-3-ピリジルカルボニトリル誘導体(vi)は、(v)のオキソ基をハロゲン原子に変換することにより製造することができる(工程 4-(2))。反応は無溶媒中で行うのが好ましいが、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するもの、例えばアセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、等の溶媒に懸濁して行っても好ましい結果を得ることができる。オキソ基のハロゲン原子変換に用いるハロゲン化剤は、

出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、等であり、これらのハロゲン化剤を作用させて反応温度70乃至120℃で行うのが好ましい。また、本反応系にトリプロピルアミン等の三級アミン、テトラエチルアンモニウムクロリド等の四級アミンの塩または*N*、*N*-ジメチルホルムアミド等を添加すると反応がさらに促進され、良好な結果を得ることができる。本発明にかかる2-アミノ-3-ピリジルカルボニトリル化合物(vii)は、(vi)におけるX<sup>2</sup> (ハロゲン原子)をアンモニアと反応させることにより製造することができる(工程4-(3))。本反応は、通常、0乃至150℃で行うが、オートクレーブ中(50乃至100℃)で行うのがより好ましい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン等である。

#### 製造法5

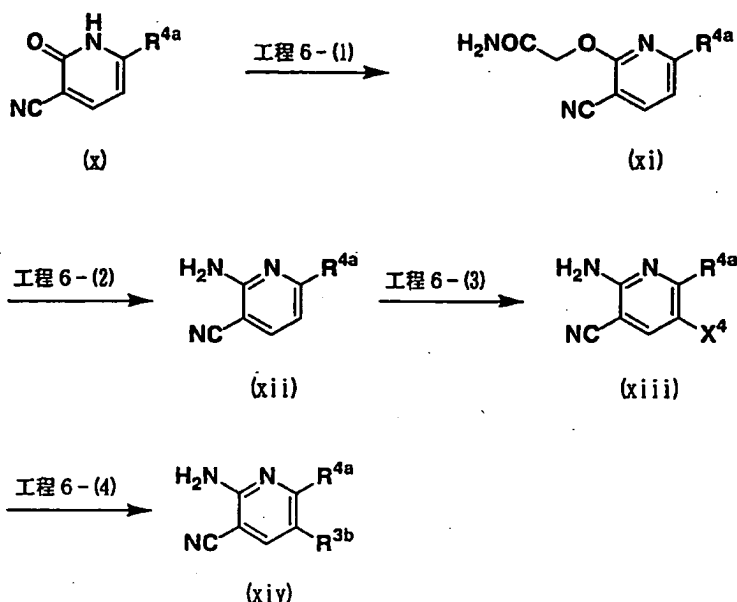


式中、R<sup>3b</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を、X<sup>3</sup>はハロゲン原子を、YはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す。製造法6における「工程6-(4)」において使用するアリールスズ試薬(ix)は、アリールハライド(viii)をリチオ化した後、ハロゲントリアルキルスズを作用させて製造することができる。リチオ化反応においては、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等のアルキルリチウムの使用が好ましい。使用するハロゲントリアルキルスズは、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはクロロトリブチルスズ、等の塩化トリメチル

スズや、臭素化トリエチルスズ、等である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、等のエーテル類である。反応温度は、 $-100^{\circ}\text{C}$ 乃至室温が好ましい。

前記製造法3において、(ii)の $\text{R}^{3a}$ を水素原子で置換した化合物(式 $\text{R}^{4a}-\text{COCH}_3$ で表わされるアセチル化アリールまたはアセチル化ヘテロアリール)を反応に供して得られた3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン誘導体をさらに製造法4の「工程4-(1)」に供すると、(v)の $\text{R}^{3a}$ が水素原子で置換された化合物(x)が得られる。当該化合物(x)から本発明にかかる化合物(xiv)を製造する方法を以下に示す。

#### 製造法6



式中、 $\text{R}^{3b}$ および $\text{R}^{4a}$ は前記定義と同意義を示し、 $\text{X}^4$ はハロゲン原子を示す。本発明にかかる化合物(xiv)は、(x)から工程6-(1)ないし6-(4) (中間体(xi)ないし(xiii))を経て製造することができる。化合物(xi)は、塩基存在下において(x)の2位の酸素原子を2-ハロゲノアセトアミドでアルキル化することにより製造できる(工程6-(1))。用いる2-ハロゲノアセトアミドは、出発原料、使用する

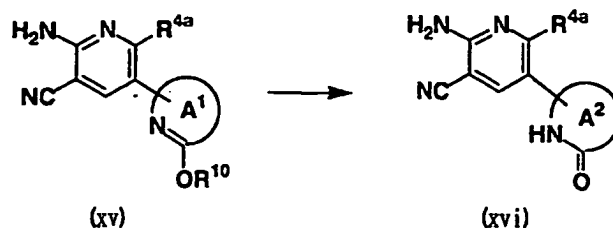
溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には2-クロロアセトアミドであり、更に、ヨウ化ナトリウムも添加して行う反応がより好適である。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムである。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはアセトン、メチルエチルケトン、等のケトン類、メタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類や、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等が好ましい。反応温度は、通常、0乃至100℃である。化合物(xii)は、溶媒中、塩基存在下において、2-アミノカルボニルメチルオキシ-3-シアノピリジン誘導体(xi)のアミノ基転移により製造することができる(工程6-(2))。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、等である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはアセトン、メチルエチルケトン、等のケトン類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類をはじめ、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、室温乃至150℃である。(xiii)は、2-アミノニコチノニトリル誘導体(xii)のピリジン環5位を溶媒中でハロゲン化剤によりハロゲン化し、製造することができる(工程6-(3))。使用するハロゲン化剤としては、*N*-ブロモコハクイミド、臭素、等が好ましく、使用する溶媒は、出発原料、



試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至室温である。本発明にかかる化合物(xiv)は、溶媒中、パラジウム触媒存在下で、2-アミノ-5-ハロゲノニコチノニトリル誘導体(xiii)と製造法5で得られたアリールスズ試薬とを作用させ、(xiii)のピリジン環5位に芳香族基を導入することにより、製造することができる(工程6-(4))。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、等である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、トルエン、キシレン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、室温乃至 $150^{\circ}\text{C}$ である

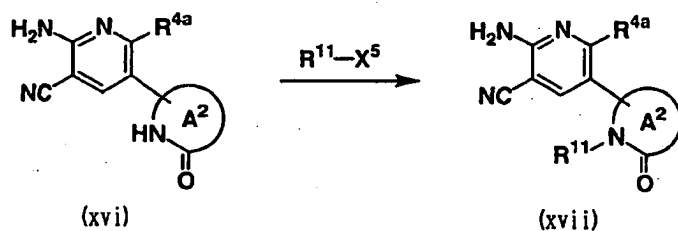
本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物のうち、 $R^2$ 、 $R^3$ および/または $R^4$ が、窒素原子の $\alpha$ 位に水酸基を有する $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素芳香族複素環式基である化合物は、以下のようにして製造することができる。

例えば、ピリジン環5位に $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素芳香族複素環式基を有する化合物(xvi)は、 $\alpha$ -アルコキシ含窒素芳香族複素環化合物(xv)の加水分解により製造できる。

製造法 7

式中、 $R^{4a}$ は前記定義と同意義を示し、 $R^{10}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、等を、環 $A^1$ はピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基を、環 $A^2$ はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロピラジニル基またはテトラヒドロピラジニル基を示す。本反応は、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、等の鉱酸の水溶液中、あるいは、前記鉱酸水溶液と酢酸との混合溶媒中で行うのが好ましい。反応温度は、通常、室温乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

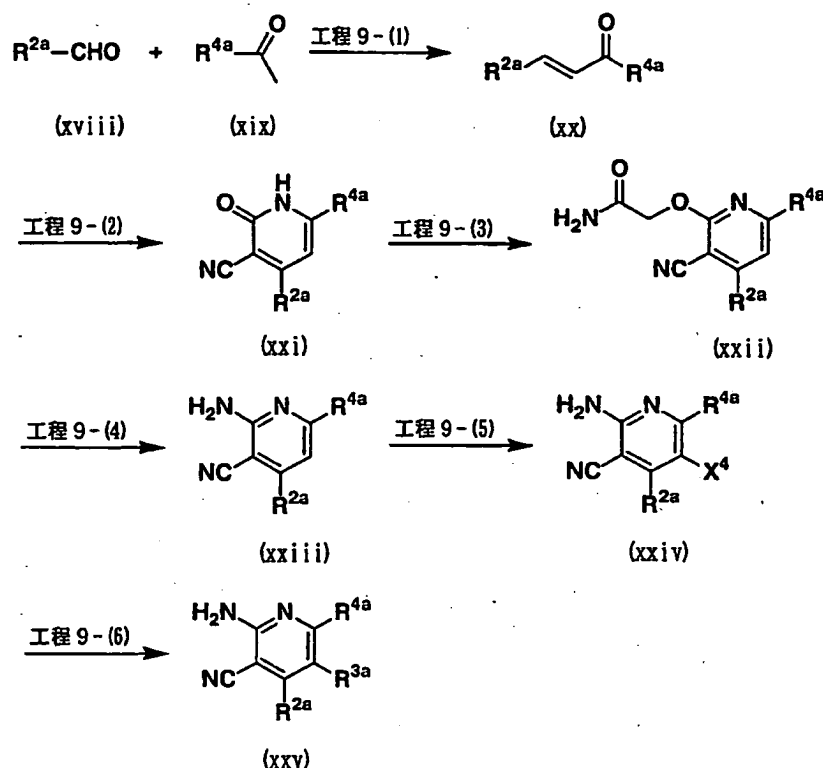
さらに、前記製造法 7 で得られた本発明にかかる化合物(xvi)の $\alpha$ -ヒドロキシ合窒素芳香族複素環には、以下のようにして置換基を導入することができる。

製造法 8

式中、 $R^{4a}$ および環 $A^2$ は前記定義に同意義を示し、 $R^{11}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、等を、 $X^5$ はハロゲン原子を示す。本工程によれば、溶媒中塩基存在下において、(xvi)をハロゲン化アルキル化合物等と反応させることにより、環 $A^2$ 上の窒素原子に置換基を導入した化合物(xvii)を製造することができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムであり、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、

また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、0乃至100℃である。

### 製造法 9



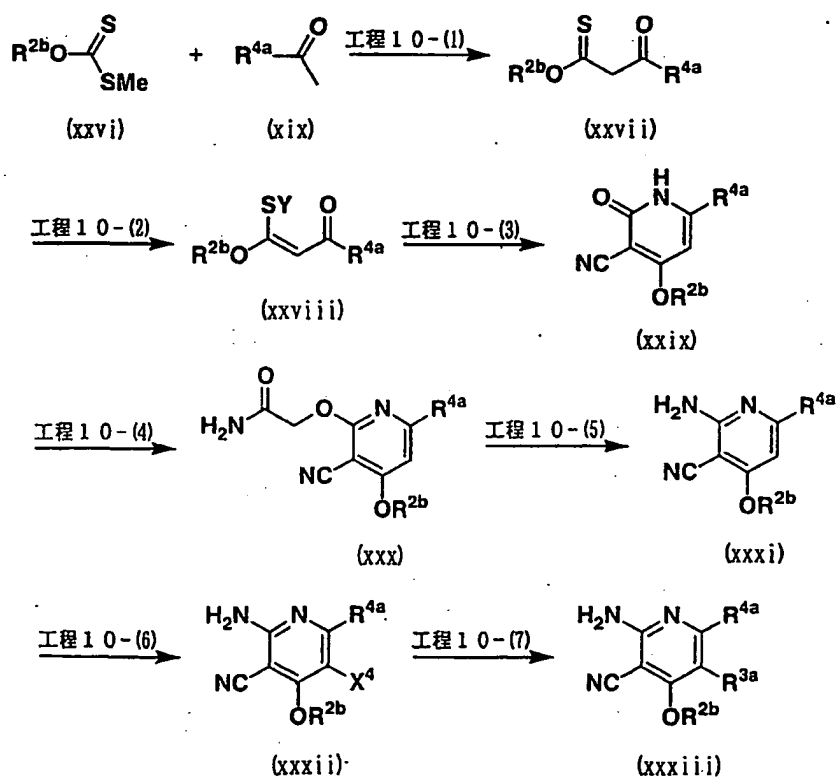
式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ および $X^4$ は前記定義と同意義を示し、 $R^{2a}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本発明にかかる化合物 (xxv) は、(xviii) および (xix) から工程 9-(1) ないし 9-(6) (中間体 (xx) 乃至 (xxiv)) を経て製造することができる。化合物 (xx) は、塩基存在下において (xviii) および (xix) の脱水縮合により製造できる (工程 9-(1))。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好

適には水酸化カリウムあるいは水酸化ナトリウムなどの無機塩である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノールなどのアルコール類と水の混合溶媒である。2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジルカルボニトリル誘導体 (xxi) は、(xx) を塩基存在下で2-シアノアセトアミドと反応させてを製造することができる (工程9-(2))。反応は、酸素雰囲気下で行うことにより加速される。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、等のアルカリ金属のアルコキシドであり、その他、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、等のアルカリ金属の炭酸塩を用いても好ましい結果を得ることができる。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には *N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール等である。反応温度は、好適には室温乃至120℃であり、より好適には室温付近である。化合物 (xxii) は、塩基存在下において (xxi) の2位の酸素原子を2-ハロゲノアセトアミドでアルキル化することにより製造できる (工程9-(3))。用いる2-ハロゲノアセトアミドは、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には2-クロロアセトアミドであり、より好適には、更にヨウ化ナトリウムを添加して行う反応である。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムである。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはアセトン、メチルエチルケトン、等のケトン類、メタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコー

ルジメチルエーテル、等のエーテル類や、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、0乃至100℃である。化合物 (xxiii) は、溶媒中、塩基存在下において、2-アミノカルボニルメチルオキシ-3-シアノピリジン誘導体 (xxii) のアミノ基転移により製造することができる (工程9-(4))。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、等であり、また、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはアセトン、メチルエチルケトン、等のケトン類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類をはじめ、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等が好ましい。反応温度は、通常、室温乃至150℃である。(xxiv) は、2-アミノニコチノニトリル誘導体 (xxiii) のピリジン環5位を溶媒中でハロゲン化剤によりハロゲン化し、製造することができる (工程9-(5))。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には*N*-プロモこはくイミド、臭素、等であり、また、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等が好ましい。反応温度は、通常、-20℃ないし室温である。本発明にかかる化合物 (xxv) は、溶媒中、パラジウム触媒存在下で、2-アミノ-5-ハロゲニコチノニトリル誘導体 (xxiv) と製造法5で得られたアリールスズ試薬とを作用させ、(xxiv) のピリジン環5位に芳香族基を導入

することにより、製造することができる（工程 9 - (6)）。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム（II）、等である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、トルエン、キシレン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、室温乃至 150℃である

#### 製造法 10



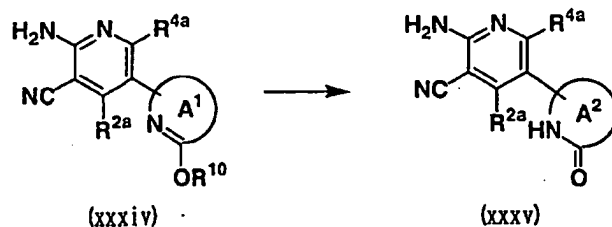
式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 、および $X^4$ は前記定義と同意義を示し、 $R^{2b}$ は置換されていてもよいアルキル基、 $Y$ は低級アルキル基を示す。本発明にかかる化合物 (xxxiii) は、(xxvi) および (xix) から工程 10-(1) ないし 10-(7) (中間体 (xxvii) 乃至 (xxxii)) を経て製造することができる。化合物 (xxvii) は、塩基存在下において (xxvi) および (xix) の縮合により製造できる (工程 10-(1))。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはカリウム *tert*-ブトキシド、等であり、また、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には *tert*-ブタノールである。反応温度は、室温乃至 120℃が好ましく、より好ましくは室温付近である。化合物 (xxviii) は、塩基存在下において (xxvii) をメチルハライドによりアルキル化することにより製造できる (工程 10-(2))。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、等の無機塩基であり、メチルハライドにおける好適な例としては、ヨウ化メチルである。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはアセトン、メチルエチルケトン、等のケトン類である。反応温度は、室温乃至 120℃が好ましく、より好ましくは室温付近である。2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジルカルボニトリル誘導体 (xxix) は、(xxviii) を塩基存在下で 2-シアノアセトアミドと反応させてを製造することができる (工程 10-(3))。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、等のアルカリ金属のアルコキシドである。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には *N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、イソ

プロパノール、等である。反応温度は、0℃乃至120℃が好ましい。化合物 (xxx) は、塩基存在下において (xxix) の2位の酸素原子を2-ハロゲノアセトアミドでアルキル化することにより製造できる (工程10-(4))。用いる2-ハロゲノアセトアミドとしては、2-クロロアセトアミドが好ましく、より好ましいのは、ヨウ化ナトリウムを更に添加して行う反応である。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムであり、また、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはアセトン、メチルエチルケトン、等のケトン類、メタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類や、*N, N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、0乃至100℃である。化合物 (xxxi) は、溶媒中、塩基存在下において、2-アミノカルボニルメチルオキシ-3-シアノピリジン誘導体 (xxx) のアミノ基転移により製造することができる (工程10-(5))。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、等であり、使用する溶媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはアセトン、メチルエチルケトン、等のケトン類、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類をはじめ、*N, N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、室温乃至150℃である。(xxii) は、2-アミノニコチノニトリル誘導体 (xxxi) のピリジン環5位を溶媒中でハロゲン



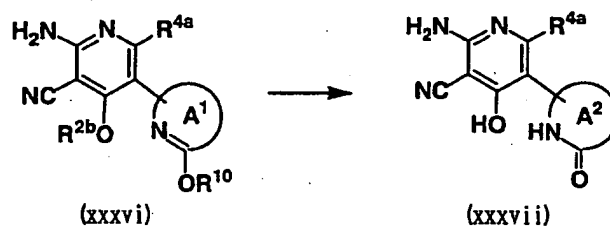
化剤によりハロゲン化し、製造することができる（工程 10-（6））。使用するハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には *N*-ブromoこはくイミド、臭素、等であり、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、-20℃ないし室温である。本発明にかかる化合物 (xxxiii) は、溶媒中、パラジウム触媒存在下で、2-アミノ-5-ハロゲニコチノニトリル誘導体 (xxxii) と製造法 5 で得られたアリールスズ試薬とを作用させ、(xxxii) のピリジン環 5 位に芳香族基を導入することにより、製造することができる（工程 10-（7））。使用するパラジウム触媒としては、例えばジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0)、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム (0)、ジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム (II) 等が好ましい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、トルエン、キシレン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン等が好ましい。反応温度は、通常、室温乃至 150℃である

#### 製造法 11



式中、 $R^{2a}$ および $R^{4a}$ は前記定義と同意義を示し、 $R^{10}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、等を、環 $A^1$ はピリジニル基、ピリミジル基またはピラジニル基を、環 $A^2$ はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジル基、ジヒドロピラジニル基またはテトラヒドロピラジニル基を示す。ピリジン環5位に $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素芳香族複素環基を有する化合物 (xxxv) は、 $\alpha$ -アルコキシ含窒素芳香族複素環化合物 (xxxiv) の加水分解により製造できる。本反応において用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の水溶液中または前記鉱酸水溶液と酢酸との混合溶媒である。反応温度は、通常、室温乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

#### 製造法 1 2



式中、 $R^{2b}$ 、 $R^{4a}$ 、環 $A^1$ および環 $A^2$ はそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^{10}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、等を示す。ピリジン環5位に $\alpha$ -ヒドロキシ含窒素芳香族複素環基を有する化合物 (xxxvii) は、 $\alpha$ -アルコキシ含窒素芳香族複素環化合物 (xxxvi) の加水分解により製造できる。本反応において用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の水溶液、または、前記鉱酸水溶液と酢酸との混合溶媒である。反応温度は、通常、室温乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

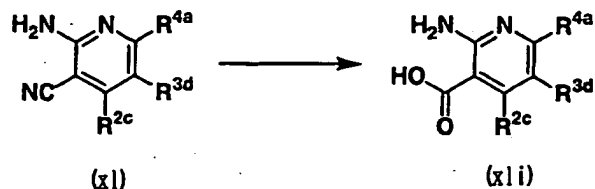
## 製造法 13



式中、 $R^{2c}$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を、 $R^{3c}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を、 $R^{4a}$ および $X^4$ は前記定義と同意義を示す。本発明にかかる化合物 (xxviii) は、溶媒中、パラジウム触媒および塩基存在下で、2-アミノ-5-ハロゲノニコチノニトリル誘導体 (xxxix) とアリールホウ素試薬あるいはアリールスズ試薬とを作用させ、(xxxix) のピリジン環5位に芳香族基を導入することにより、製造することができる。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、等である。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウムやリン酸カリウムなどの無機塩基あるいはエチルジイソプロピルアミンなどの有機アミン類である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、トルエン、キシレン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等である。反応温度

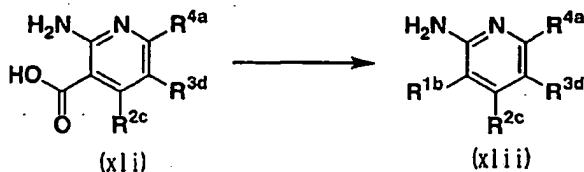
は、通常、室温乃至150℃である。

#### 製造法14



式中、 $\text{R}^{3d}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基を、 $\text{R}^{2c}$ および $\text{R}^{4a}$ は前記定義と同意義を示す。本発明にかかる化合物(xli)は、溶媒中、塩基存在下で、化合物(xi)のシアノ基を加水分解することにより製造できる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水酸化ナトリウムや水酸化カリウム、等の無機塩基である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、または、それらと水との混合物である。反応温度は、通常、室温乃至150℃である。

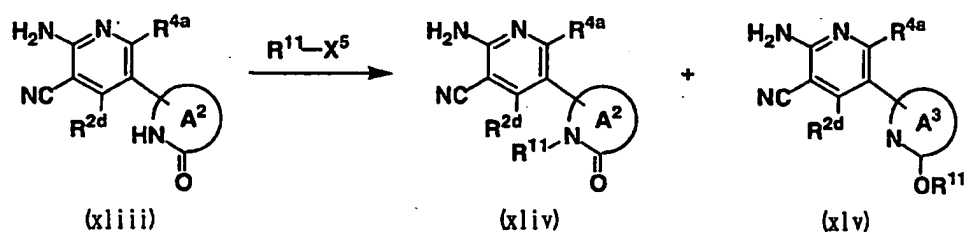
#### 製造法15



式中、 $\text{R}^{1b}$ は置換基を有していてもよいカルバモイル基を、 $\text{R}^{2c}$ 、 $\text{R}^{3d}$ および $\text{R}^{4a}$ は前記定義と同意義を示す。本発明にかかるカルバモイル誘導体(xlii)は、溶媒中、縮合剤の存在下で、カルボン酸誘導体(xli)とアミンを脱水縮合することにより、製造することができる。使用する縮合剤としては、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド等が好ましい。反応は、1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾールなどを添加することにより加速される。また、カルボン酸に縮合させるアミンが塩化水素などと塩を形成している場合には、適当量のトリエチルアミンなどの3級アミンを添加する。使用する溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコール、等のエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等が好ましい。反応温度は、通常、0乃至50℃であり、より好適には室温付近である。

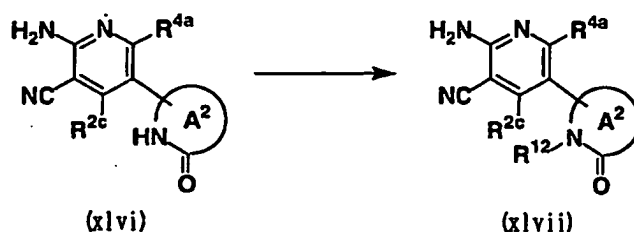
#### 製造法16



式中、 $\text{R}^{2d}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を、環 $\text{A}^3$ はピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基を、 $\text{R}^{11}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基を、 $\text{X}^5$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいスルホナート基、等の脱離基を、 $\text{R}^{4a}$ および環 $\text{A}^2$ は前記定義と同意義をそれぞれ示す。本発明にかかる化合物(xliv)および(xlv)は、溶媒中、塩基存在下、化合物(xliii)と $\text{R}^9\text{-X}^5$ とを反応させることにより製造することができる。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウムに代表される無機塩基である。使用する溶媒通常、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、等のアミド類である。反応温度は室温から100℃が好適

であるが、さらに好適には65℃付近である。

### 製造法17



式中、 $R^{12}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を、 $R^{2c}$ 、 $R^{4a}$ および環 $A^2$ は前記定義と同意義をそれぞれ示す。本発明にかかる化合物(xlviii)は、溶媒中、塩基および銅触媒の存在下、化合物(xlvii)とアリールホウ素試薬とを反応させることにより製造することができる。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、等の3級アミンである。用いる銅触媒は、は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸銅、臭化銅、硫酸銅、等の2価の銅であり、より好適には酢酸銅である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、等である。反応温度は室温付近が好適である。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層ク

ロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。①賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；②結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラ

ピアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；③崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；④滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；⑤着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；⑥矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；⑦抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

①経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。②錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。③シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオ



キシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、④外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 $\mu$ gないし10g、好ましくは100 $\mu$ gないし5g、さらに好ましくは100 $\mu$ gないし100mgを、注射投与で約30 $\mu$ gないし1g、好ましくは100 $\mu$ gないし500mg、さらに好ましくは100 $\mu$ gないし30mgをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明により、新規な2-アミノピリジン化合物を提供することができた。本発明にかかる化合物またはその塩は、アデノシン受容体（アデノシンA<sub>1</sub>、A<sub>2a</sub>、A<sub>2b</sub>またはA<sub>3</sub>受容体）に対する優れた拮抗作用を示し、特にアデノシンA<sub>2</sub>受容体、その中でも特にアデノシンA<sub>2b</sub>受容体の拮抗剤として優れている。本発明にかかる化合物またはその塩は、アデノシン受容体（アデノシンA<sub>1</sub>、A<sub>2a</sub>、A<sub>2b</sub>またはA<sub>3</sub>受容体）が関与する疾患、並びに、該受容体の拮抗剤が有効な疾患の治療剤または予防剤として有用である。本発明にかかる化合物またはその塩は、便秘症、過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管痙攣性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う

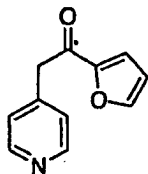
便秘症、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等の治療剤、予防剤または改善剤として有用なほか、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、抗パーキンソン薬、アルツハイマー病薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬、等としても有用である。

### 実施例

以下に示す参考例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれる。

#### 参考例 1

1 - (2-フリル) - 2 - (4-ピリジル) - 1-エタノン



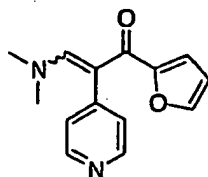
4-ピコリン (4.6 g, 49.4 mmol) および 2-フランカルボン酸エチル (7.7 g, 54.9 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (100 mL, 100 mmol) を窒素雰囲気下、0 °C にて 1 時間かけて滴下した後、そのまま 2 時間攪拌した。反応液にヘキサン (140 mL) を加え、生じた結晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液に溶かした。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (×2) および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さにヘキサンを加え、生じた沈殿物を濾取、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (6.5 g, 70%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 4.26 (2H, s), 6.77 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.6

Hz), 7.31 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J = 0.8, 2.0$  Hz), 8.51 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz).

### 参考例 2

3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン-1-オン

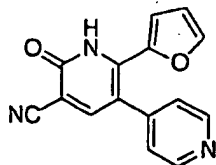


1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-1-エタノン (2.0 g, 10.7 mmol) に *N,N*-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (5 mL) を加え、100 °C にて 2 時間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。水層を酢酸エチル (×6) にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、濃縮し、標記化合物 (2.5 g, 97%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.80 (6H, br s), 6.53 (1H, br), 6.60 (1H, br), 7.10 (2H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.65 (1H, br), 7.75 (1H, s), 8.44 (2H, d,  $J = 4.0$  Hz).

### 参考例 3

6-(2-フリル)-2-オキソ-5-(4-ピリジル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル



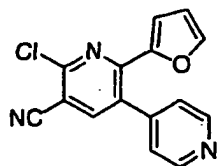
3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン-1-オン (2.27 g, 9.37 mmol) および 2-シアノアセトアミド (950 mg, 11.3 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液にナトリウムメトキシド (1.20 g, 22.2 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80 °C にて 2 時間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮し、

水にて希釈した。6 N塩酸にて中和した後、生じた固形物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (1.78 g, 72%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.64 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.0$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.24 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 0.8, 1.6$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.57 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz).

#### 参考例 4

##### 2-クロロ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル

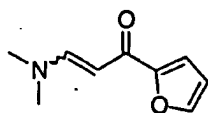


6-(2-フリル)-2-オキソ-5-(4-ピリジル)-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (21.0 g, 79.8 mmol) のオキシ塩化リン (90 g) 懸濁液を窒素雰囲気下、110℃にて攪拌した。4時間後、オキシ塩化リン (50 g) を追加し、さらに5時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を濃縮した。残さに氷を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウムにて中和した。酢酸エチル (21)-テトラヒドロフラン (11) にて抽出した後、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えた後、生じた固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (13.6 g, 61%) を暗黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.62 (1H, dd,  $J = 1.6, 3.6$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J = 0.8, 1.6$  Hz), 8.48 (1H, s), 8.69 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz).

#### 参考例 5

##### 3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-プロペン-1-オン



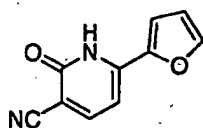
2-アセチルフラン (25.0 g, 0.227 mmol) および *N,N*-ジメチルホルムアミド

ジメチルアセタール (40 ml) の混合物を 100℃にて9時間攪拌した。反応液を放冷後、濃縮した。残渣にジエチルエーテルおよびヘキサンを加え、生じた固形物を濾取、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (36.5 g, 97%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 2.88 (3H, br s), 3.14 (3H, br s), 5.65 (1H, d, *J* = 12.6 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.4 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 0.8, 3.4 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 12.6 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz).

#### 参考例 6

6-(2-フリル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

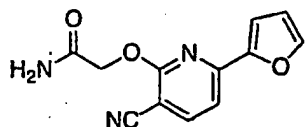


3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-プロペン-1-オン (15.0 g, 90.9 mmol)、2-シアノアセトアミド (8.5 g, 101 mmol) および炭酸カリウム (38.0 g, 275 mmol) のジメチルスルホキシド (80 ml) 懸濁液を 120–140℃にて21時間攪拌した。放冷後、反応液を水にて希釈した。濃塩酸にて pH = 3 に調整した後、生じた固形物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (13.0 g, 77%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.78 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 8.0 Hz).

#### 参考例 7

2-[[3-シアノ-6-(2-フリル)-2-ピリジル]オキシ]アセトアミド



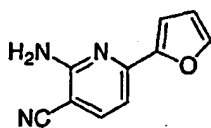
6-(2-フリル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル (6.0

g, 32.3 mmol)、2-クロロアセトアミド (3.0 g, 37.7 mmol)、ヨウ化ナトリウム (5.7 g, 38.0 mmol) および炭酸カリウム (9.0 g, 56.2 mmol) のアセトン (100 ml) 懸濁液を 60℃ にて 6 時間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルおよび水にて希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (x 2) および飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (4.2 g, 54%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 4.87 (2H, s), 6.75 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.4 Hz), 7.26 (1H, br), 7.26 (1H, dd, *J* = 0.8, 3.4 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (1H, br), 7.96 (1H, dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 8.0 Hz).

#### 参考例 8

##### 2-アミノ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

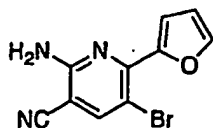


2-[[3-シアノ-6-(2-フリル)-2-ピリジル]オキシ]アセトアミド (8.0 g, 32.9 mmol) および炭酸カリウム (9.1 g, 65.9 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (80 ml) 懸濁液を 120℃ にて 1.5 時間攪拌した。放冷後、反応液を水および酢酸エチルにて希釈し、不溶物を濾去した。濾液の水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x 2) にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をメタノールにて懸濁し、生じた固形物を濾取、メタノールにて洗浄し、標記化合物 (3.81 g, 63%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 6.68 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz), 6.96 (2H, br s), 7.02 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz), 7.89 (1H, dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 8.2 Hz).

#### 参考例 9

## 2-アミノ-5-ブロモ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

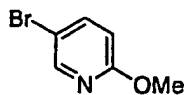


2-アミノ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル (4.0 g, 21.6 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (60 ml) に窒素雰囲気下、1-2℃にて、*N*-プロモコハク酸イミド (3.5 g, 19.7 mmol) を加え、そのまま攪拌した。30分後、反応液を酢酸エチルおよび飽和炭酸カリウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和炭酸カリウム水溶液および飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残渣にメタノールを加え、生じた固形物を濾取、メタノールにて洗浄し、標記化合物 (3.02 g, 53%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 6.72 (1H, dd, *J* = 1.8, 3.6 Hz), 7.19 (2H, br s), 7.44 (1H, dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz), 7.96 (1H, dd, *J* = 0.8, 1.8 Hz), 8.26 (1H, s).

## 参考例 10

## 5-ブロモ-2-メトキシピリジン

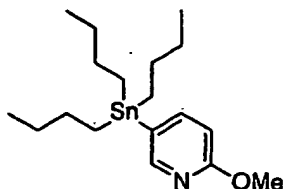


ナトリウム (10 g, 0.435 mol) をメタノール (500 ml) に溶解した後、2,5-ジブロモピリジン (50 g, 0.211 mol) を加え、2日間加熱還流した。反応液を放冷後、濃縮した後、残渣を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物 (33g, 83%) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 3.84 (3H, s), 6.72 (1H, dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 8.29 (1H, dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz).

## 参考例 11

## 2-メトキシ-5-(1,1,1-トリブチルスタニル)ピリジン

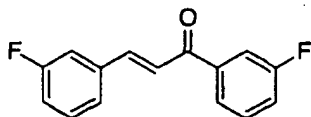


5-プロモ-2-メトキシピリジン (5.0 g, 26.6 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に窒素雰囲気下、 $-70^{\circ}\text{C}$  にて 2.5M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (12.0 ml, 30.0 mmol) を 30 分かけて滴下した。次いで、塩化トリブチルスズ (10.4 ml, 32.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下した後、反応液を室温まで昇温し、そのまま攪拌した。30 分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン, ヘキサン: 酢酸エチル = 40 : 1) に供し、標記化合物 (7.9 g, 75%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.82–0.90 (9H, m), 1.02–1.08 (6H, m), 1.22–1.35 (6H, m), 1.46–1.54 (6H, m), 3.82 (3H, s), 6.80 (1H, dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J = 0.8, 1.6$  Hz).

## 参考例 12

(*E*)-1,3-ジ(3-フルオロフェニル)-2-プロペン-1-オン



3-フルオロベンズアルデヒド (7.63 mL, 72.4 mmol)、3-フルオロアセトフェノン (10 g, 72.4 mmol)、水酸化カリウム (5.18 g, 92.6 mmol)、エタノール (23 mL)、および水 (47 mL) の混合物を室温にて一晩攪拌した。反応液を水にて希釈した後、固形物を濾取、エタノールおよびジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (16.4

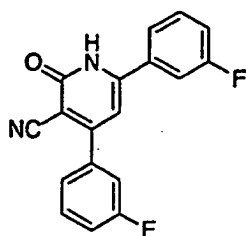


g, 93%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 7.10–7.16 (1H, m), 7.27–7.37 (2H, m), 7.39–7.42 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 5.4, 7.7$  Hz), 7.68–7.73 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 7.78–7.82 (1H, m).

### 参考例 13

4, 6-ジ(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

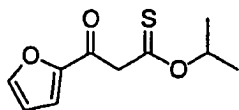


(*E*)-1,3-ジ(3-フルオロフェニル)-2-プロペン-1-オン (16.4 g, 67.2 mmol)、2-シアノアセトアミド (6.21 g, 73.9 mmol)、およびカリウム *t*-ブトキシド (30.2 g, 269 mmol) のジメチルスルホキシド (131 mL) 溶液を酸素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液を水 (300 mL) および6N塩酸 (390 mL) を加えた。固形物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (17.4 g, 84%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.81 (1H, s), 7.28–7.36 (1H, m), 7.50–7.58 (1H, m), 7.68–7.88 (2H, m).

### 参考例 14

イソプロピル 3-(2-フリル)-3-オキソプロパンチオエート



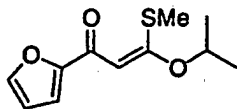
イソプロピル (メチルスルファニル) メタンチオエート (7.0 g, 46.7 mmol)、2-アセチルフラン (5.14 g, 46.7 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド (10.5 g, 93.5 mmol)、および *t*-ブタノール (35 mL) の混合物を室温にて一晩攪拌した。反応液に氷を加えた後、5N塩酸にて酸性にした。固形物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (3.7 g,

37%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 1.38 (6H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.58-5.69 (1H, m), 6.27 (1H, s), 6.53 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.3 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 0.4, 3.3 Hz), 7.52 (1H, dd, *J* = 0.4, 2.0 Hz).

#### 参考例 15

(*Z*)-1-(2-フリル)-3-イソプロポキシ-3-(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン

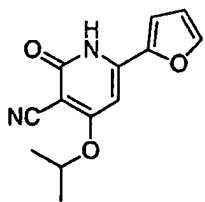


イソプロピル 3-(2-フリル)-3-オキソプロパンチオエート (3.7 g, 17.5 mmol)、炭酸カリウム (7.3 g, 52.4 mmol)、およびアセトン (15 mL) の混合物を1時間加熱還流した。混合物を0℃まで冷却した後、ヨウ化メチル (2.17 mL, 34.9 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、不溶物を濾去した。濾液を濃縮した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1) にて精製し、標記化合物 (3.2 g, 81%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 1.42 (6H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.28 (3H, s), 4.72-4.82 (1H, m), 6.35 (1H, s), 6.49 (1H, dd, *J* = 1.5, 3.6 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 1.0, 3.6 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 1.0, 1.5 Hz).

#### 参考例 16

6-(2-フリル)-4-イソプロポキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル



ナトリウム (309 mg, 13.4 mmol) をイソプロパノール (46 mL) に溶解した後、(*Z*)-1-(2-フリル)-3-イソプロポキシ-3-(メチルスルファニル)-2-プロペン-1-オン

ン (3.03 g, 13.4 mmol) および 2-シアノアセトアミド (1.13 g, 13.4 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に氷水を加えた後、固形物を濾取、水およびジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (2.3 g, 70%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.35 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.98–5.08 (1H, m), 6.60–6.66 (1H, m), 6.77–6.81 (1H, m), 7.60–7.67 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m).

#### 実施例 1

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル

2-クロロ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル (200 mg, 0.710 mmol) にアンモニアのエタノール溶液 30 ml (0℃にてエタノールにアンモニアガスを飽和させて調整したもの) を加えた後、ステンレス製のオートクレーブに封管し、100℃にて加熱攪拌した。24時間後、反応液を放冷し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン, ヘキサン:酢酸エチル = 2:1, 1:1, 1:2) に供した後、ジエチルエーテルにて懸濁、生じた沈殿物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (50 mg, 27%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.54 (1H, dd,  $J = 1.6, 3.6$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 7.20 (2H, br s), 7.24 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J = 0.8, 1.6$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.55 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz);

MS  $m/e$  (ESI) 263 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 2

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル

後の記載した実施例 18 乃至 20 と同様またはこれらに準じた方法で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.99–7.03 (1H, m), 7.09–7.14 (3H, m), 7.16–7.22 (1H, m), 7.28–7.35 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.43 (2H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz);

MS  $m/e$  (ESI) 291 ( $MH^+$ ).

### 実施例3

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボ  
ニトリル

2-アミノ-5-ブロモ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル (1.80 g, 6.82 mmol)、  
2-メトキシ-5-(1, 1, 1-トリブチルスタニル)ピリジン (5.20 g, 13.1 mmol)  
およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (480 mg, 0.634  
mmol) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (18 ml) 溶液を窒素雰囲気下、80℃に  
て、2時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム  
水溶液にて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (x 2) にて洗浄し  
た後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン, ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1, 4 : 1)  
に供した後、ジエチルエーテルにて懸濁し、生じた固形物を濾取、ジエチルエー  
テルにて洗浄し、標記化合物 (1.12 g, 56%) を黄色固体として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.88 (3H, s), 6.38 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz),  
6.51 (1H, dd,  $J = 1.6, 3.6$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 7.08 (2H, br s), 7.54 (1H,  
dd,  $J = 2.4, 4.6$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J = 0.8, 1.6$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.04 (1H,  
d,  $J = 2.4$  Hz).

### 実施例4

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコ  
チノニトリル

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカル  
ボニトリル (1.0 g, 3.42 mmol) の酢酸 (6 ml) - 濃臭化水素酸 (10 ml)  
溶液を100℃にて1.5時間攪拌した。反応液を放冷後、5 N水酸化ナトリウム  
にてpH=12-13に調整し、酢酸エチルにて洗浄した。有機層を1 N水酸化ナ  
トリウム (x 2) にて抽出した後、合わせた水層を5 N塩酸にて中和した。生じ  
た固形物を濾取し、標記化合物 (760 mg) を黄色粗結晶として得た。このものを

メタノールに懸濁した後、4 N HCl/酢酸エチルを加え溶解させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン、ジクロロメタン：メタノール＝40：1，20：1，10：1）に供した。得られた粗目的物を水にて懸濁した後、5 N水酸化ナトリウムにて中和し、固形物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物（486 mg, 51%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.30 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 6.57 (1H, dd,  $J$  = 1.8, 3.4 Hz), 6.59 (1H, dd,  $J$  = 0.6, 3.4 Hz), 7.02 (2H, br s), 7.20 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 9.6 Hz), 7.33 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 7.75 (1H, dd,  $J$  = 0.6, 1.8 Hz), 7.82 (1H, s);

MS  $m/e$  (ESI) 279 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 5

2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル)-ニコチノニトリル

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル (400 mg, 1.44 mmol) のメタノール (8 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、ナトリウム メトキシド (155 mg, 2.87 mmol) を加え、攪拌した。15分後、ヨードエタン (0.35 ml, 4.38 mmol) を加え、そのまま攪拌した。15時間後、ヨードエタン (0.35 ml, 4.38 mmol) を追加し、さらに攪拌した。24時間後、反応液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1，1：2，1：5）に供した。得られた粗目的物をジエチルエーテルにて懸濁した後、固形物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (149 mg, 34%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.23 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 3.91 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 6.34 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 6.57 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 3.2 Hz), 6.62 (1H, dd,  $J$  = 0.8, 3.2 Hz), 7.06 (2H, br s), 7.19 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 9.2 Hz), 7.71 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 7.75 (1H, dd,  $J$  = 0.8, 2.0 Hz), 7.88 (1H, s);

MS  $m/e$  (ESI) 307 ( $MH^+$ ).

#### 実施例 6

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル

実施例 30 と同様の方法で合成した。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.45 (3H, s), 6.35 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 6.57 (1H, dd,  $J=1.6, 3.6$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J=0.8, 3.6$  Hz), 7.06 (2H, br s), 7.17 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.76 (1H, dd,  $J=0.8, 1.6$  Hz), 7.84 (1H, s);

MS  $m/e$  (ESI) 293 ( $MH^+$ ).

#### 実施例 7

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル

実施例 21 乃至 29 と同様の方法で合成した。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.19 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.86 (2H, br s), 7.00 (1H, dd,  $J=2.8, 9.6$  Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.37-7.45 (1H, m), 8.26 (1H, s);

MS  $m/e$  (ESI) 307 ( $MH^+$ ).

#### 実施例 8

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル

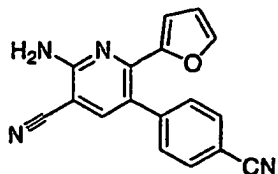
2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリルを用い、実施例 30 と同様の方法で合成した。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.40 (3H, s), 6.17 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 6.85 (1H, dd,  $J=2.4, 9.6$  Hz), 7.12 (2H, br s), 7.14-7.26 (3H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.98 (1H, s);

MS  $m/e$  (ESI) 321 ( $MH^+$ ).

## 実施例 9

2-アミノ-5-(4-シアノフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル



2-アミノ-5-ブロモ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル (20 mg, 75.7  $\mu\text{mol}$ )、4-シアノフェニルボロン酸 (30 mg, 204  $\mu\text{mol}$ )、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II) (2 mg, 7.71  $\mu\text{mol}$ )、および2M炭酸カリウム水溶液 (150  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ ) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) 溶液を、80 °Cにて、14時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルおよび水にて希釈した。不溶物を濾去した後、濾液の有機層を濃縮した。残さの半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いたHPLCにて精製し、標記化合物 (3.33 mg) を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $\text{MH}^+$ ).

以下の実施例 10乃至76の標題化合物を、実施例 3または9と同様の方法またはこれらに準じた方法で製造した。

## 実施例 10

2-アミノ-5, 6-ジ(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 11 ; 2-アミノ-5-(4-シアノフェニル)-6-(2-フリル)-ニコチノニトリル

## 実施例 12

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-フェニルニコチノニトリル

## 実施例 13

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 14

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(3-メチルフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 15

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(2-メチルフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 16

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メトキシフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 17

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(3-メトキシフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 18

2-アミノ-5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 19

2-アミノ-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 20

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 21

2-アミノ-5-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 22

2-アミノ-5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル



## 実施例 2 3

2-アミノ-5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 2 4

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-フェノキシフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 2 5

2-アミノ-5-(3-エトキシフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 2 6

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ニコチノニトリル

## 実施例 2 7

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ニコチノニトリル

## 実施例 2 8

2-アミノ-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 2 9

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[4-(メチルスルファニル)フェニル]ニコチノニトリル

## 実施例 3 0

2-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 3 1

2-アミノ-5-(3-フルオロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

**実施例 3 2**

2-アミノ-5-(2-フルオロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

**実施例 3 3**

2-アミノ-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

**実施例 3 4**

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)ニコチノニトリル

**実施例 3 5**

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチノニトリル

**実施例 3 6**

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチノニトリル

**実施例 3 7**

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチノニトリル

**実施例 3 8**

2-アミノ-5-[3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

**実施例 3 9**

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ニトロフェニル)ニコチノニトリル

**実施例 4 0**

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(3-ニトロフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 1

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メチル-3-ニトロフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 2

2-アミノ-5-(2-フルオロ-4-ビフェニリル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 3

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メチルスルフォニルフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 4

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メチルスルフィニルフェニル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 5

2-アミノ-5-(4-ビフェニリル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 6

2-アミノ-5-(3-ビフェニリル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 7

2-アミノ-5-(3-シアノフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 8

5-(4-アセチルフェニル)-2-アミノ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 4 9

5-(3-アセチルフェニル)-2-アミノ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 5 0

5-(2-アセチルフェニル)-2-アミノ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

リル

実施例 5 1

2-アミノ-5-(3-ホルミルフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 2

2-アミノ-5-(2-ホルミルフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 3

2-アミノ-5-(3-クロロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 4

2-アミノ-5-(2-クロロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 5

2-アミノ-5-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 6

2-アミノ-5-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 7

2-アミノ-5-(2, 5-ジクロロフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 8

2-アミノ-5-(4-tert-ブチルフェニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 5 9

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(1-ナフチル)ニコチノニトリル

## 実施例 60

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(2-ナフチル)ニコチノニトリル

## 実施例 61

2-アミノ-5-ベンゾ[b]フラン-2-イル-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 62

2-アミノ-5-ジベンゾ[b, d]フラン-4-イル-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 63

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(3-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 64

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(2-チエニル)ニコチノニトリル

## 実施例 65

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(3-チエニル)ニコチノニトリル

## 実施例 66

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(5-メチル-2-チエニル)ニコチノニトリル

## 実施例 67

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-メチル-2-チエニル)ニコチノニトリル

## 実施例 68

5-(5-アセチル-2-チエニル)-2-アミノ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 69

2-アミノ-5-(2-ホルミル-3-チエニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例 70

2-アミノ-5-(3-ホルミル-2-チエニル)-6-(2-フリル) ニコチノニトリル

実施例 7 1

2-アミノ-5-(5-クロロ-2-チエニル)-6-(2-フリル) ニコチノニトリル

実施例 7 2

2-アミノ-5-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-6-(2-フリル) ニコチノニトリル

実施例 7 3

2-アミノ-5-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-6-(2-フリル) ニコチノニトリル

実施例 7 4

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(3-ピリジル) ニコチノニトリル

実施例 7 5

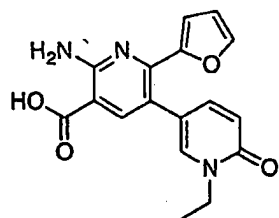
2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(2-ピリジル) ニコチノニトリル

実施例 7 6

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ビニルフェニル) ニコチノニトリル

実施例 7 7

2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル) ニコチン酸



2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル) ニコチノニトリル (308 mg, 1.01 mmol) にエタノール (5 mL) および 5 N 水酸化ナト

リウム水溶液 (10 mL) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷後、5 N 塩酸にて中和した。生じた固形物を濾取した後、水にて洗浄し、標記化合物 (320 mg, 98%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.22 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.92 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.35 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 6.60 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.2$  Hz), 7.31 (2H, br), 7.71 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 7.93 (1H, s);

以下の実施例 78 および 79 の標題化合物を、前記実施例 77 と同様またはこれに準じた方法で得た。

#### 実施例 78

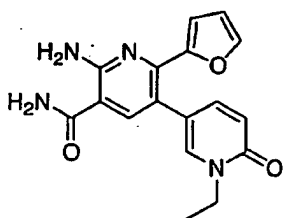
2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチン酸

#### 実施例 79

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル) ニコチノニトリル

#### 実施例 80

2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル) ニコチンアミド



2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル) ニコチン酸 (20 mg, 61.5  $\mu\text{mol}$ )、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (28 mg, 183  $\mu\text{mol}$ )、3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド (29 mg, 187  $\mu\text{mol}$ )、塩化アンモニウム (16 mg, 299  $\mu\text{mol}$ )、およびトリエチルアミン (43  $\mu\text{L}$ , 309  $\mu\text{mol}$ ) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液を、室温にて、18 時間攪拌し

た。反応液を水にて希釈した後、生じた固形物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (9 mg, 45%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 1.24 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.92 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.37 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.53-6.56 (1H, m), 6.58 (1H, dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz), 7.37 (3H, br), 7.67 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.70 (1H, dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, br);

以下の実施例 8 1 乃至 1 0 2 の標題化合物を、前記実施例 8 0 と同様またはこれに準じた方法で得た。

#### 実施例 8 1

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)ニコチンアミド

#### 実施例 8 2

*N*-(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチンアミド

#### 実施例 8 3

*N*-シクロプロピル-2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチンアミド

#### 実施例 8 4

*N,N*-ジメチル-2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチンアミド

#### 実施例 8 5

*N*-シクロプロピルメチル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル)ニコチンアミド

#### 実施例 8 6

*N*-(2-フルオロエチル)-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル)ニコチンアミド

#### 実施例 8 7



*N*-シクロプロピル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 88

*N*-(3-ジエチルアミノ) プロピル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 89

*N*-メチル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 90

*N*-フェニル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 91

*N*-アリル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 92

*N*-(2-アミノ-2-オキソエチル) -2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 93

*N*-イソブチル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 94

*N*-(5-シアノペンチル) -2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル) ニコチンアミド

実施例 95

*N*-[3-(2-オキソテトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル) プロピル] -2-

アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)  
-6-(2-フリル)ニコチンアミド

実施例 96

N-(2-ピリジルメチル)-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1,  
6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル)ニコチンアミド

実施例 97

N-(3-ピリジルメチル)-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1,  
6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル)ニコチンアミド

実施例 98

N-[2-(4-ピリジル)エチル]-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オ  
キソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル)ニコチンア  
ミド

実施例 99

N-[2-(2-ピリジル)エチル]-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オ  
キソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル)ニコチンア  
ミド

実施例 100

N-(2-プロピニル)-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6  
-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル)ニコチンアミド

実施例 101

N-(3-ヒドロキシプロピル)-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ  
-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) -6-(2-フリル)ニコチンアミド

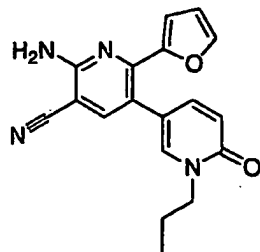
実施例 102

N-エチル-2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ  
-3-ピリジニル) -6-(2-フリル)ニコチンアミド

実施例 103

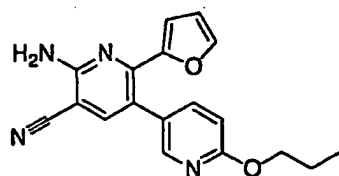
103-(a) :

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1-プロピル-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチノニトリル



103-(b) :

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-プロピル-3-ピリジニル)-3-ピリジンカルボニトリル



反応容器に2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチノニトリル (20 mg, 0.072 mmol)、炭酸カリウム (30 mg, 0.22 mmol) を加え、*N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、ヨウ化プロピル (52 mg, 0.31 mmol) を加え70度で18時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出した。水層を除去した後、有機層を濃縮し、高速液体クロマトグラフィーで精製し、標記生成物をそれぞれ黄色固体 (2.6 mg, 11%, 1.8 mg, 7.8%) として得た。

103-(a) : 2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1-プロピル-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル) ニコチノニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 0.98 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.83 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 3.99 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 5.50 (2H, brs), 6.47 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.8 Hz), 6.73 (1H, dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.26 (1H, m), 7.30 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz), 7.58 (1H,

s);

MS (ESI)  $m/e$  321 ( $MH^+$ ).

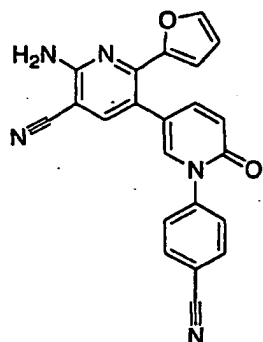
103-(b): 2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-プロピル-3-ピリジル)-3-ピリジニカルボニトリル

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.85 (2H, m), 4.30 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.38-6.41 (2H, m), 6.81 (1H, dd,  $J = 8.8, 0.8$  Hz), 7.46-7.48 (2H, m), 7.62 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz);

MS (ESI)  $m/e$  321 ( $MH^+$ ).

## 実施例104

2-アミノ-5-[1-(4-シアノフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル



反応容器に2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル (20 mg, 0.071 mmol) と4-シアノフェニルボロン酸 (35 mg, 0.24 mmol) および酢酸銅・1水和物 (3.0 mg, 0.015 mmol)、ピリジン (0.015 mL, 0.19 mmol)、および*N,N*-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、ジメチルスルホキシド (1.0 mL) に溶解し、高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物を黄色固体 (8.32 mg, 62%) として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 6.49 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 6.61 (1H, dd,  $J = 1.6, 3.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.07 (2H, brs), 7.30 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.6$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.82 (1H,

d,  $J = 1.6$  Hz), 7.98 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz);

MS (ESI)  $m/e$  380 ( $MH^+$ ).

以下の実施例105乃至146の標題化合物を、前記実施例5、103または104と同様の方法あるいはこれらに準じた方法で得た。

#### 実施例105

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

#### 実施例106

4-5-[6-アミノ-5-シアノ-2-(2-フリル)-3-ピリジニル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジニルブタン酸エチル

#### 実施例107

2-アミノ-5-[1-(3-シアノプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

#### 実施例108

2-アミノ-5-[1-(3-シクロブチルプロピル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

#### 実施例109

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

#### 実施例110

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(3,4,4-トリフルオロ-3-ブテニル)-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

#### 実施例111

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

#### 実施例112

2-アミノ-5-(1-ブチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例113

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(1-ヘブチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル

実施例114

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(1-イソペンチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル

実施例115

5-(1-アリル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-2-アミノ-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例116

2-アミノ-5-[1-(3-ブテニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例117

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(4-ペンテニル)-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

実施例118

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

実施例119

2-アミノ-5-[1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例120

2-アミノ-5-[1-(3-フルオロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例121

2-アミノ-5-[1-(3-クロロプロピル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 1 2 2

2-アミノ-5-[1-(4-クロロブチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 1 2 3

2-アミノ-5-[1-(5-クロロペンチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 1 2 4

2-アミノ-5-[1-(シクロヘキシルメチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 1 2 5

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(テトラヒドロ-2-H-2-ピラニルメチル)-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

実施例 1 2 6

2-アミノ-5-(1-ベンジル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 1 2 7

2-アミノ-5-[1-(2-シアノエチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

実施例 1 2 8

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(2-プロピニル)-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

実施例 1 2 9

2-アミノ-5-[1-(2-ブチニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例130

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-{6-オキソ-1-[3-(1, 1, 1-トリメチルシリル)-2-プロピニル]-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル}ニコチノニトリル

## 実施例131

2-アミノ-5-{1-[ (6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-2H-4-クロメニル) メチル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル}ニコチノニトリル

## 実施例132

2-アミノ-5-{1-[4-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-2-イソインドリル) プチル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル}-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例133

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-{1-[2-(1H-3-インドリル) エチル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル}ニコチノニトリル

## 実施例134

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(2-オキソプロピル)-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル]ニコチノニトリル

## 実施例135

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-{6-オキソ-1-2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] エチル-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル}ニコチノニトリル

## 実施例136

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1-フェニル-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

## 実施例137

2-アミノ-5-[1-(4-シアノフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒド



ロー3-ピリジニル] - 6 - (2-フリル) ニコチノニトリル

実施例138

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[6-オキソ-1-(4-ビニルフェニル)-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] ニコチノニトリル

実施例139

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[1-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] ニコチノニトリル

実施例140

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[1-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] ニコチノニトリル

実施例141

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[1-(4-メトキシフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] ニコチノニトリル

実施例142

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[1-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] ニコチノニトリル

実施例143

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-[1-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] ニコチノニトリル

実施例144

2-アミノ-5-[1-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] - 6 - (2-フリル) ニコチノニトリル

実施例145

2-アミノ-5-[1-(3-フルオロフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル] - 6 - (2-フリル) ニコチノニトリル

実施例146

2-アミノ-5-[1-(2-フルオロフェニル)-6-オキソ-1, 6-ジヒ

ドロ-3-ピリジニル]-6-(2-フリル)ニコチノニトリル

以下の実施例147乃至175の標題化合物を、前記実施例103の方法と同様またはこれに準じた方法で得た。

実施例147

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(3-フェニルプロポキシ)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

実施例148

エチル 4-(6'-アミノ-5'-シアノ-2'-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-6-イルオキシ)ブチレート

実施例149

6-アミノ-6'-(3-シアノプロポキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

実施例150

6-アミノ-6'-シクロブチルメトキシ-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

実施例151

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(4, 4, 4-トリフルオロプロポキシ)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

実施例152

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(3, 4, 4-トリフルオロ-3-ブテニルオキシ)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

実施例153

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

実施例154

6-アミノ-6'-プロポキシ-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 155

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-ヘプチルオキシ-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 156

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(3-メチルブトキシ)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 157

6'-アリルオキシ-6-アミノ-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 158

6-アミノ-6'-(3-ブテニルオキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 159

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(4-ペンテニルオキシ)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 160

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(3-ヒドロキシプロポキシ)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 161

6-アミノ-6'-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 162

6-アミノ-6'-(3-フルオロプロポキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 163

6-アミノ-6'-(3-クロロプロポキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3']ピピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 164

6-アミノ-6'-(4-クロロブトキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3']  
ビピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 165

6-アミノ-6'-(5-クロロペンチルオキシ)-2-(2-フリル)-[3,  
3'] ビピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 166

6-アミノ-6'-シクロヘキシルオキシ-2-(2-フリル)-[3, 3']  
ビピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 167

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-  
[3, 3'] ビピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 168

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(2-プロピニルオキシ)-[3, 3']  
ビピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 169

6-アミノ-6'-(2-ブチニルオキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3']  
ビピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 170

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(3-トリメチルシラニル-2-プロ  
ピニルオキシ)-[3, 3'] ビピリジニル-5-カルボニトリル

## 実施例 171

6-アミノ-6'-(6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-2H-クロメン-4-  
イルメトキシ)-2-(2-フリル)-[3, 3'] ビピリジニル-5-カルボ  
ニトリル

## 実施例 172

6-アミノ-6'-[4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソイ

ンドリル) ブトキシ] - 2 - (2-フリル) - [3, 3'] ビピリジニル-5-  
カルボニトリル

#### 実施例 173

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-[2-(1*H*-3-インドリル) エト  
キシ] - [3, 3'] ビピリジニル-5-カルボニトリル

#### 実施例 174

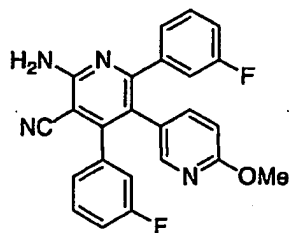
6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-(2-オキソプロピル) - [3, 3']  
ビピリジニル-5-カルボニトリル

#### 実施例 175

6-アミノ-2-(2-フリル)-6'-[2-[4-(トリフルオロメチル)  
フェニル] エトキシ] - [3, 3'] ビピリジニル-5-カルボニトリル

#### 実施例 176

2-アミノ-4, 6-ジ(3-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-3-  
ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル

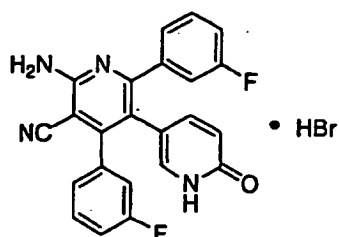


参考例 6 乃至 9 および実施例 3 と同様の方法またはこれらに準じた方法で標題  
化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm; 3.81 (3H, s), 5.43 (2H, br s), 6.41-  
6.46 (1H, m), 6.79-6.83 (1H, m), 6.88-7.04 (6H, m), 7.17 (1H, dt, *J* = 2.4,  
5.9 Hz), 7.29 (1H, dt, *J* = 2.4, 5.9 Hz), 7.53-7.57 (1H, m).

#### 実施例 177

2-アミノ-4, 6-ジ(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1, 6-  
ジヒドロ-3-ピリジル) ニコチノニトリル・臭化水素酸塩

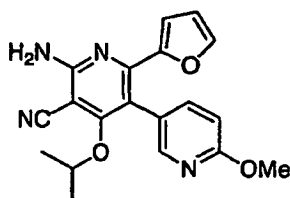


実施例 4 と同様の方法またはこれに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.01 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.4$  Hz), 7.04–7.24 (6H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.40–7.47 (1H, m).

#### 実施例 178

2-アミノ-6-(2-フリル)-4-イソプロポキシ-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル

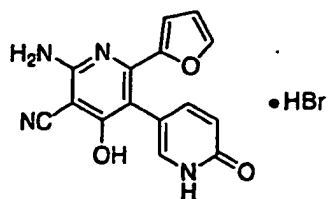


6-(2-フリル)-4-イソプロポキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリルを用い、参考例 7 乃至 9 および実施例 3 と同様の方法またはこれらに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.12 (6H, d,  $J = 8.1$  Hz), 3.98 (3H, s), 4.58–4.65 (1H, m), 5.44 (2H, br s), 5.97 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 6.29 (1H, dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.37–7.43 (2H, m), 7.96 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

#### 実施例 179

2-アミノ-6-(2-フリル)-4-ヒドロキシ-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル・臭化水素酸塩

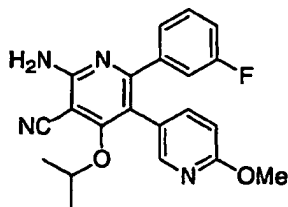


2-アミノ-6-(2-フリル)-4-イソプロポキシ-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリルを用い、実施例4と同様の方法またはこれに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.20 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 6.61 (1H, dd,  $J = 1.5, 3.7$  Hz), 7.01 (2H, br s), 7.08 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.3$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 10.79 (1H, br s).

#### 実施例180

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-4-イソプロポキシ-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル

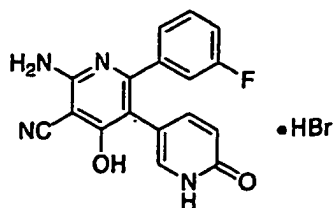


実施例14乃至16、参考例7乃至9および実施例3と同様の方法またはこれらに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.13 (6H, d,  $J = 8.1$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.44-4.58 (1H, m), 5.28 (2H, br s), 6.66 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.89-7.01 (3H, m), 7.16 (1H, dt,  $J = 5.9, 8.0$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.6$  Hz), 7.79-7.81 (1H, m).

#### 実施例181

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル・臭化水素酸塩

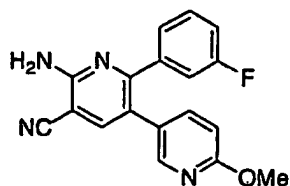


2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-4-イソプロポキシ-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリルを用い、実施例4と同様の方法またはこれに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.10 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 6.75-6.80 (1H, m), 6.89-6.93 (1H, m), 6.99 (1H, dd,  $J = 2.7, 9.6$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 10.95 (1H, s).

#### 実施例182

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル



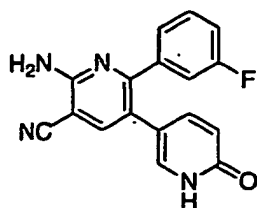
参考例7乃至9および実施例3と同様の方法またはこれらに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 3.82 (3H, s), 6.71 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.99-7.04 (1H, m), 7.08-7.20 (4H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.36 (1H, dd,  $J = 2.5, 8.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.01 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 321 (MH $^+$ ).

#### 実施例183

2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル



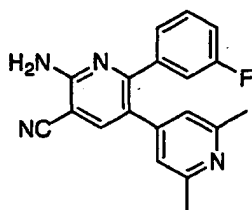


2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリルを用い、実施例4と同様の方法またはこれに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 6.15 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.94-7.02 (1H m), 7.04-7.28 (6H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 7.97 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 307 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例184

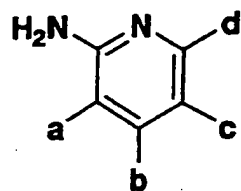
2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル



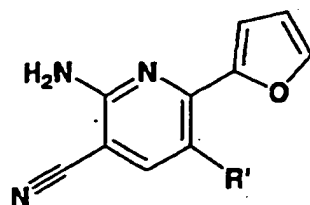
参考例1乃至4および実施例1と同様の方法またはこれらに準じた方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm; 2.30 (6H, s), 6.78 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.16 (1H m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.26 (2H, s), 7.29-7.35 (1H, m), 8.03 (1H, s); MS  $m/e$  (ESI) 319 ( $\text{MH}^+$ ).

前記実施例1乃至8、10乃至76、78、79、81乃至102、105乃至175の標題化合物の構造式を以下に掲げる。

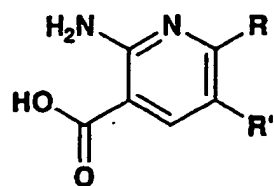


実施例	a	b	c	d
1	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{pyridine ring}\}$	$\{-\text{furan ring}\}$
2	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{pyridine ring}\}$	$\{-\text{4-fluorophenyl ring}\}$
3	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{4-methoxypyridine ring}\}$	$\{-\text{furan ring}\}$
4	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{3-pyridinone ring}\}$	$\{-\text{furan ring}\}$
5	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{1-methyl-3-pyridone ring}\}$	$\{-\text{furan ring}\}$
6	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{1-methyl-2-pyridone ring}\}$	$\{-\text{furan ring}\}$
7	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{1-methyl-4-pyridone ring}\}$	$\{-\text{4-fluorophenyl ring}\}$
8	$\{-\text{CN}\}$	$\{-\text{H}\}$	$\{-\text{1-methyl-2-pyridone ring}\}$	$\{-\text{4-fluorophenyl ring}\}$

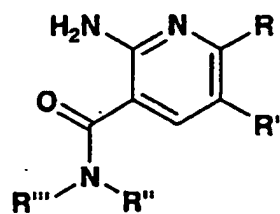


実施例番号	R'	MS m/e (ESI, MH <sup>+</sup> )
10	2-Furyl	366
11	4-Cyanophenyl	401
12	Phenyl	262
13	4-Methylphenyl	276
14	3-Methylphenyl	276
15	2-Methylphenyl	276
16	4-Methoxyphenyl	292
17	3-Methoxyphenyl	292
18	2,4-Dimethoxyphenyl	322
19	3,4-Dimethoxyphenyl	322
20	3,4,5-Trimethoxyphenyl	352
21	3,4-Methylenedioxyphenyl	306
22	4-Benzoyloxyphenyl	368
23	3-Benzoyloxyphenyl	368
24	4-Phenoxyphenyl	354
25	3-Ethoxyphenyl	306
26	4-Trifluoromethoxyphenyl	346
27	3-Trifluoromethoxyphenyl	346
28	4-Dimethylaminophenyl	305
29	4-Thiomethylphenyl	308
30	4-Fluorophenyl	280
31	3-Fluorophenyl	280
32	2-Fluorophenyl	280
33	2,4-Difluorophenyl	298
34	2,3,4,5-Pentafluorophenyl	352
35	4-Trifluoromethylphenyl	330
36	3-Trifluoromethylphenyl	330
37	2-Trifluoromethylphenyl	330
38	3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl	398
39	4-Nitrophenyl	307
40	3-Nitrophenyl	307

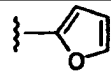
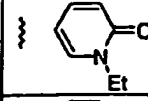

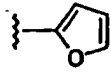
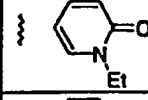
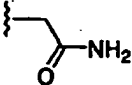
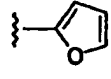
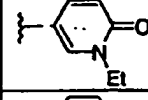

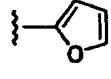
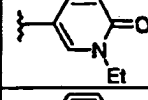

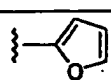
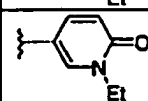
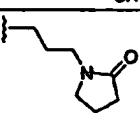
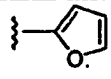
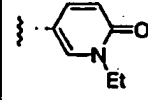
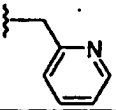
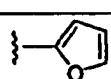
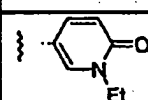
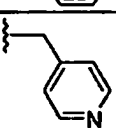
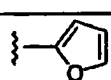
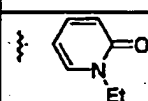
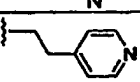
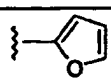
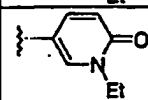
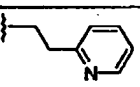
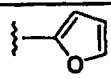
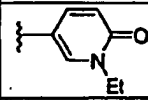

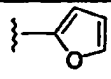
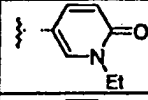
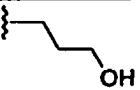
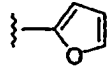
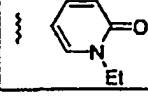
4 1	3-Nitro-4-methylphenyl	321
4 2	2-Fluoro-4-biphenyl	356
4 3	4-Methanesulfonylphenyl	340
4 4	4-Methanesulfinylphenyl	324
4 5	4-Biphenyl	338
4 6	3-Biphenyl	338
4 7	3-Cyanophenyl	287
4 8	4-Acetylphenyl	304
4 9	3-Acetylphenyl	304
5 0	2-Acetylphenyl	304
5 1	3-Formylphenyl	290
5 2	2-Formylphenyl	290
5 3	3-Chlorophenyl	296
5 4	2-Chlorophenyl	296
5 5	2,4-Dichlorophenyl	330
5 6	3,4-Dichlorophenyl	330
5 7	3,5-Dichlorophenyl	330
5 8	4-tert-Butylphenyl	318
5 9	1-Naphthyl	312
6 0	2-Naphthyl	312
6 1	2-Benzofuranyl	302
6 2	4-Dibenzofuranyl	352
6 3	3-Furyl	252
6 4	2-Thienyl	268
6 5	3-Thienyl	268
6 6	5-Methyl-2-thienyl	282
6 7	4-Methyl-2-thienyl	282
6 8	5-Acetyl-2-thienyl	310
6 9	2-Formyl-3-thienyl	296
7 0	3-Formyl-2-thienyl	296
7 1	5-Chloro-2-thienyl	302
7 2	2-Benzothiophenyl	318
7 3	3-Benzothiophenyl	318
7 4	3-Pyridyl	263
7 5	2-Pyridyl	263
7 6	4-Vinylphenyl	288

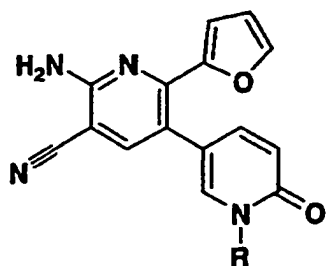


実施例番号	R	R'	MS $m/e$ ( $\text{MH}^+$ )
7 8			298 (ESI)
7 9			310 (FAB)



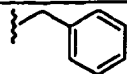

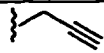

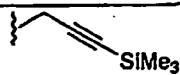
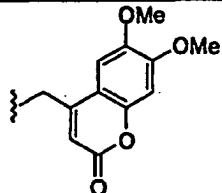
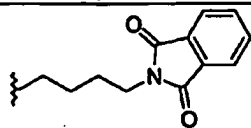
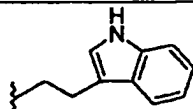
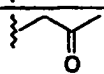
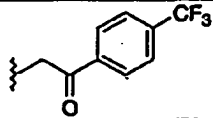
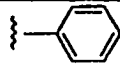

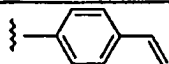

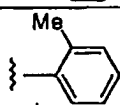
実施例番号	R	R'	R''	R'''	MS $m/e$ (MH <sup>+</sup> )
8 1			H	H	309 (FAB)
8 2				H	341 (ESI)
8 3				H	337 (ESI)
8 4			Me	Me	325 (ESI)
8 5				H	379 (ESI)
8 6				H	371 (ESI)
8 7				H	365 (ESI)
8 8				H	438 (ESI)
8 9			Me	H	339 (ESI)
9 0			Ph	H	401 (ESI)

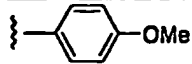
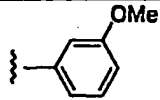
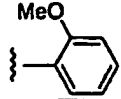

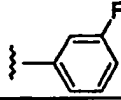
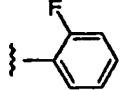
9 1				H	365 (ESI)
9 2				H	382 (ESI)
9 3				H	381 (ESI)
9 4				H	420 (ESI)
9 5				H	450 (ESI)
9 6				H	416 (ESI)
9 7				H	416 (ESI)
9 8				H	430 (ESI)
9 9				H	430 (ESI)
1 0 0				H	363 (ESI)
1 0 1				H	383 (ESI)
1 0 2			Et	H	353 (ESI)

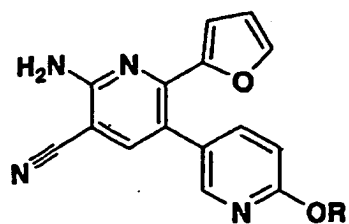


実施例番号	R	MS <i>m/e</i> (ESI, MH <sup>+</sup> )
105	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	397
106	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOEt	393
107	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	346
108	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	347
109	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	389
110	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF=CF <sub>2</sub>	387
111	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	375
112		335
113		377
114		349
115		319
116		333
117		347
118		337
119		353
120		339
121		355
122		369
123		383
124		375
125		377

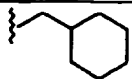
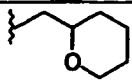



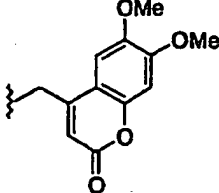
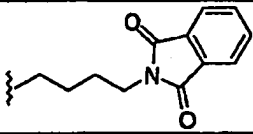
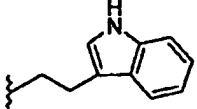

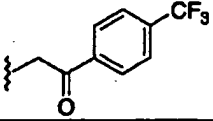


1 2 6		369
1 2 7		332
1 2 8		317
1 2 9		331
1 3 0		389
1 3 1		497
1 3 2		480
1 3 3		422
1 3 4		335
1 3 5		465
1 3 6		355
1 3 7		380
1 3 8		381
1 3 9		369
1 4 0		369

1 4 1		385
1 4 2		385
1 4 3		380
1 4 4		373
1 4 5		373
1 4 6		373



実施例番号	R	MS $m/e$ (ESI, MH <sup>+</sup> )
147	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	397
148	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOEt	393
149	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	346
150	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	347
151	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	389
152	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF=CF <sub>2</sub>	387
153	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>	375
154		335
155		377
156		349
157		319
158		333
159		347
160		337
161		353
162		339
163		355
164		369
165		383

166		375
167		377
168		317
169		331
170		389
171		497
172		480
173		422
174		335
175		465

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物は、アデノシン受容体 ( $A_1$ 、 $A_{2a}$ 、 $A_{2b}$ または $A_3$ 受容体) 拮抗剤、特に $A_{2B}$ 受容体拮抗剤として有用である。本発明化合物の医薬としての有用性を示す試験例を以下に示す。

#### 試験例 1

##### [アデノシン $A_1$ 受容体結合能の測定]

ヒトのアデノシン $A_1$ 受容体 cDNA を CHOK1 細胞で過剰発現させ、その膜標本を  $66.7 \mu\text{g/ml}$  のタンパク濃度になるように  $20 \text{ mM}$  HEPES 緩衝液 ( $10 \text{ mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $100 \text{ mM}$   $\text{NaCl}$  を含む;  $\text{pH} 7.4$ ) を加

え懸濁した。この膜標本懸濁液 0.45 ml にトリチウム標識した 60 nM のクロロシクロペンチルアデノシン ( $^3\text{H}$ -CCPA、NEN 社製) 0.025 ml と試験化合物 0.025 ml を加えた。この混合液を 30℃ で 120 分間静置後、ガラス繊維ろ紙 (GF/B; Whatman 社製) 上で急速吸引ろ過し、直ちに水冷した 5 ml の 50 mM Tris-HCl 緩衝液で 2 回洗浄した。その後、ガラス繊維ろ紙をバイアル瓶に移し、シンチレーターを加え、ろ紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。 $^3\text{H}$ -CCPA の  $A_1$  の受容体結合に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、50% 阻害濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を算出した (以下の式)。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{ (\text{試験化合物の存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}) \}] \times 100$$

なお、全結合量とは、非存在下での  $^3\text{H}$ -CCPA 結合放射エネルギーを示す；非特異的結合とは、100  $\mu\text{M}$  RPIA ([R] - [1-メチル-2-フェニルエチル] アデノシン) 存在下での  $^3\text{H}$ -CCPA 結合放射エネルギーを示す；試験化合物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での  $^3\text{H}$ -CCPA 結合放射エネルギーを示す。表中の阻害定数 ( $K_i$  値) は、Cheng-Prusoff の式より求めた。

## 試験例 2

### [アデノシン $A_{2a}$ 受容体結合能の測定]

アデノシン  $A_{2a}$  受容体 cDNA を過剰発現させた膜標本 (Receptor Biology Inc. 社製) を用いて、アデノシン  $A_{2a}$  受容体結合阻害実験を行った。この膜標本を 22.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のタンパク濃度になるように 20 mM HEPES 緩衝液 (10 mM  $\text{MgCl}_2$  と 100 mM  $\text{NaCl}$  を含む；pH 7.4) を加え懸濁した。この膜標本懸濁液 0.45 ml に、トリチウム標識した 500 nM の 2-p-[2-カルボキシエチル] フェネエチルアミノ-5'-N-エチルアルボキシアミドアデノシン ( $^3\text{H}$ -CGS 21680；NEN 社製) 0.025 ml と試験化合物 0.025 ml を加えた。この混合液を 25℃ で 90

分間静置後、ガラス繊維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス繊維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。 $^3\text{H}$ -CGS 21680の $A_{2B}$ の受容体結合に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{ (\text{試験化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}) \}] \times 100$$

なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での $^3\text{H}$ -CGS 21680結合放射エネルギーを示す；非特異的結合とは、100  $\mu\text{M}$  RPIA存在下での $^3\text{H}$ -CGS 21680結合放射エネルギーを示す；試験化合物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での $^3\text{H}$ -CGS 21680結合放射エネルギーを示す。表中の阻害定数 ( $K_i$  値) は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

### 試験例 3

[アデノシン $A_{2B}$ 受容体発現細胞におけるNECA刺激cAMP産生に対する阻害実験]

ヒトのアデノシン $A_{2B}$ 受容体を過剰発現させたCHOK1細胞、 $1.5 \times 10^5$  cells/wellを24Wellのプレートに均一にまき、一晚培養後、実験に使用した。30 nM の5'-N-エチルカルボキシアミドアデノシン (NECA; シグマ社製) 刺激によって産生されるcAMP量に対する試験化合物の阻害率を $A_{2B}$ 受容体に対する親和性として評価した。すなわち、接着した細胞を、クレブスーリンガー緩衝溶液 (0.1% BSAを含む; pH 7.4) 2ml/wellで2回洗浄後、0.5ml/wellで30分間プレインキューションを行う。続いて、ホスホジエステラーゼ阻害剤であるRo-20-1724 (RBI社製) 存在下で、NECAと試験化合物を含む混合溶液を0.1ml/wellで加える。プレインキューション15分後に、300  $\mu\text{l}$ /wellの0.1N HClで反応を止める。cAMPの測定は、Amersham社製のcAMPエ

ンザイムイムノアッセイキットを用いて行った。NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{ (\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{クレブスーリンガー緩衝溶液のみのcAMP量}) / (\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{クレブスーリンガー緩衝溶液のみのcAMP量}) \}] \times 100$$

本発明にかかる化合物のアデノシン受容体結合能または阻害能は以下の如くであった。

表1

被験化合物	Ki (nM)	Ki (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
	A 1	A 2 a	A 2 b
実施例 1	990	23	2.7
2	66	22	3.7
5	400	7	6.5

本発明にかかる化合物またはその塩は、アデノシン受容体に対し、優れた阻害活性を示した。

#### 試験例 4

##### [排便促進作用の評価]

試験例 1 により受容体への結合能・阻害能を測定することで同定されたアデノシンA<sub>2B</sub>受容体阻害化合物、その塩、それらの水和物またはこれらを含むなる医薬組成物の排便促進作用は、以下の方法に基づいて評価した。すなわち、SD IGSラット（6週齢；チャールズリバー）を1ケージ毎に3匹入れ、自由摂食摂水のもと1週間予備飼育後、ケージ下に風袋を秤量した吸水シートを設置し、実験終了時まで絶食、自由摂水とした。その1.5時間後にケージ毎の便を回収し、実験前の便の異常の有無を観察した。0.5%（W/V）メチルセルロース（MC）に懸濁又は溶解した化合物を5ml/kg体重の容量で経口投与し、一方、対照群には0.5%（W/V）MCのみを経口投与した。化合物投与後、ラットを新しい吸水シートを設置したケージに戻し、投与後90分まで吸水シート上

の便をケージ毎に回収し、外観を観察後、計数秤量した。便数はケージ毎の値として表わした。なお、便を回収した後、吸水シートを秤量し、風袋を差し引いた重量を尿量とした。

表 2

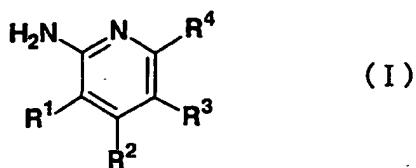
実施例	The number of fecal pellets	
Control	—	0.50±0.29
1	1 mg/kg	1.75±1.03
	3 mg/kg	7.25±1.65
	10 mg/kg	22.25±2.93
2	1 mg/kg	7.80±0.20
	10 mg/kg	18.00±1.30
5	1 mg/kg	7.00±1.23
	3 mg/kg	14.25±3.38

本発明にかかる化合物またはその塩は、優れた排便促進作用を示した。



## 請求の範囲

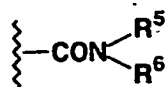
## 1. 式



〔式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシ基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^3$ および $R^4$ は、同一または相異なって、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員非芳香族複素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す；ただし、(1)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-プロモ-2-チエニル基で、 $R^3$ が3, 4-ジメトキシフェニル基で、且つ、 $R^4$ が2-チエニル基である場合、(2)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、(3)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-クロロフェニル基で、 $R^3$ がフェニル基で、且つ、 $R^4$ が4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-オキソ-2(1H)-フトラジニル基である場合、(4)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が1-ピペラジニル基である場合、(5)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が1-ピリジル基である場合、(6)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基である場合、(7)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-モルフォリニル基である場合、(8)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-メチルフェニル基で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、ならびに、(9)  $R^1$ がシアノ基で、且つ、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合を除く。〕で表わされる化合物またはその塩。

2.  $R^1$ がシアノ基である請求項1記載の化合物またはその塩。

3.  $R^1$ が式



[式中、 $R^5$ および $R^6$ は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。]で表わされるカルバモイル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

4.  $R^2$ がそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物またはその塩。

5.  $R^2$ がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

6.  $R^2$ がハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

7.  $R^2$ が水素原子である請求項1記載の化合物またはその塩。

8.  $R^3$ および $R^4$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物またはその塩。

9.  $R^3$ および $R^4$ が同一または相異なってそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、インドリル基またはイソインドリル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

10.  $R^3$ および $R^4$ がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

11.  $R^3$ および/または $R^4$ が下記置換基群aより選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物またはその塩。

＜置換基群a＞(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)ニトロ基、(5)(i)水酸基、(ii)シアノ基、(iii)ハロゲン原子、(iv) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(v)ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、(vi) $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(vii)ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、(viii) $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(ix)ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、(x) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(xi) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xii) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xiii)アラルキルオキシ基、(xiv)TBDMsオキシ基、(xv) $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、(xvi) $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、(xvii) $C_{2-6}$ アルケニルカルボニルオキシ基、(xviii) $C_{2-6}$ アルキニルカルボニルオキシ基、(xix) $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(xx) $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基および(xxi) $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基、(6)(i) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(ii)アラルキルオキシ基および(iii)水酸基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基または $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、(7)(i)水酸基、(ii)ニトリル基、(iii)ハロゲン原子、(iv) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(v)アラルキルオキシ基、(vi)TBDMsオキシ基、(vii) $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、(viii) $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基および(ix) $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基または $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、(8)(i) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(ii)アミノ基、(iii) $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(iv)ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、(v) $C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(vi)ジ( $C_{2-6}$ アルケニル)アミノ基、(vii) $C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(viii)ジ( $C_{2-6}$ アルキニル)アミノ基、(viii)

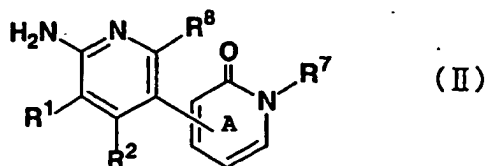
N-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>2-6</sub>アルケニルアミノ基、(ix)N-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基および(x)N-C<sub>2-6</sub>アルケニル-N-C<sub>2-6</sub>アルキニルアミノ基から選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9)(i)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(ii)C<sub>2-6</sub>アルケニル基、(iii)C<sub>2-6</sub>アルキニル基、(iv)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(v)C<sub>2-6</sub>アルケニルスルホニル基、(vi)C<sub>2-6</sub>アルキニルスルホニル基、(vii)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(viii)C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニル基および(ix)C<sub>2-6</sub>アルキニルカルボニル基から選ばれる1または2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(10)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、(11)C<sub>2-6</sub>アルケニルスルホニル基、(12)C<sub>2-6</sub>アルキニルスルホニル基、(13)C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、(14)C<sub>2-6</sub>アルケニルスルフィニル基、(15)C<sub>2-6</sub>アルキニルスルフィニル基、(16)ホルミル基、(17)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(v)C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(vi)C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基、(18)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(v)C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(vi)C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(v)C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(vi)C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基、ならびに、(20)(i)水酸基、(ii)ハロゲン原子、(iii)ニトリル基、(iv)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(v)C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(vi)C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基および(vii)アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。

12. R<sup>3</sup>および/またはR<sup>4</sup>が水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基またはフリル基である請求項1記載の化合物または

その塩。

13.  $R^3$ または $R^4$ が置換基を有していてもよい6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

14. 式



〔式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^7$ は下記置換基群bから選ばれる基を示し； $R^8$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；A環は下記置換基群bから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい含窒素6員環を示す。〕

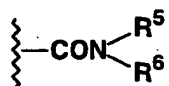
<置換基群b>水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルチオ基、 $C_{2-7}$ 脂肪族アシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アリーールアシル基、ヘテロアリーールアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、

置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、および、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。)で表わされる請求項1記載の化合物またはその塩。

15.  $R^1$ がシアノ基である請求項14記載の化合物またはその塩。

16.  $R^1$ がカルボキシ基である請求項14記載の化合物またはその塩。

17.  $R^1$ が式



〔式中、 $R^5$ および $R^6$ は前記定義と同意義を示す。〕で表わされるカルバモイル基である請求項14記載の化合物またはその塩。

18.  $R^2$ が水素原子である請求項14記載の化合物またはその塩。

19.  $R^7$ および $R^7$ 以外のA環の置換基が前記置換基群aから選ばれる請求項14記載の化合物またはその塩。

20.  $R^7$ が水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基である請求項14記載の化合物またはその塩。

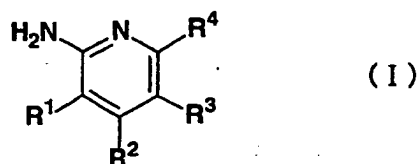
21.  $R^8$ が置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基である請求項14記載の化合物またはその塩。

22.  $R^8$ がハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、フリル基またはチエニル基である請求項14記載の化合物またはその塩。

23. 化合物が2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-アミノ-6-(2-フリル)

—5—(4-メトキシ-3-ピリジル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル、2-アミノ-5-(1-エチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)-6-(2-フリル)-ニコチノニトリル、2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリル、2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリルおよび2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジニル)ニコチノニトリルから選ばれるいずれか1種である請求項1記載の化合物またはその塩。

#### 24. 式



〔式中、 $R^1$ はシアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいカルバモイル基を示し； $R^2$ は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； $R^3$ および $R^4$ は、同一または相異なって、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、5乃至14員非芳香族複素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示す；ただし、(1)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-ブromo-2-チエニル基で、 $R^3$ が3, 4-ジメトキシフェニル基で、且つ、 $R^4$ が2-チエニル基である場合、(2)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、(3)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-クロロフェニル基で、 $R^3$ がフェニル基で、且つ、 $R^4$ が4-(3, 4-ジクロロフェニル)-1-オキソ-2(1H)-フタラジニル基である場合、(4)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、

且つ、 $R^4$ が1-ピペラジニル基である場合、(5)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が1-ピリジル基である場合、(6)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基である場合、(7)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が水素原子で、 $R^3$ が4-ピリジル基で、且つ、 $R^4$ が4-モルフォリニル基である場合、(8)  $R^1$ がシアノ基で、 $R^2$ が4-メチルフェニル基で、且つ、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合、ならびに、(9)  $R^1$ がシアノ基で、且つ、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がフェニル基である場合を除く。) で表わされる化合物またはその薬理上許容される塩および薬理上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

25. アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項24記載の組成物。

26. アデノシン $A_2$ 受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項24記載の組成物。

27. アデノシン $A_{2B}$ 受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項24記載の組成物。

28. アデノシン受容体拮抗剤である請求項24記載の組成物。

29. アデノシン $A_2$ 受容体拮抗剤である請求項24記載の組成物。

30. アデノシン $A_{2B}$ 受容体拮抗剤である請求項24記載の組成物。

31. 排便を促進するために用いる請求項24記載の組成物。

32. 便秘症の治療剤、予防剤または改善剤である請求項24記載の組成物。

33. 便秘症が機能的便秘症である請求項24記載の組成物。

34. 過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症または腸閉塞に伴う便秘症の治療剤、予防剤または改善剤である請求項24記載の組成物。

35. 消化管検査時または手術前後における腸管内容物排除のために用いる請求項24記載の組成物。

36. 糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症または喘息の治療剤ま



たは予防剤である請求項 2 4 記載の組成物。

37. 血糖降下剤、耐糖能障害改善剤またはインスリン感受性増強剤である請求項 2 4 記載の組成物。

38. 降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、抗パーキンソン薬、アルツハイマー病薬、炎症性腸疾患治療薬またはクローン病治療薬である請求項 2 4 記載の組成物。

39. 請求項 1 記載の化合物またはその薬理上許容される塩をアデノシン受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤の製造に用いる用途。

40. 請求項 1 記載の化合物またはその薬理上許容される塩の薬理上有効量を患者に投与することによりアデノシン受容体が関与する疾患を治療または予防する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06870

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/82, 85, 405/12, 14, A61K31/443, 444, 4436, 455, 4409,  
A61P43/00, 1/00, 10, 3/06, 10, 27/02, 11/06, 7/10, 9/10, 19/10, 25/16,  
28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D213/00-85, 405/00-14, A61K31/00-455

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	SUGAMA, N.; YAMADA, A.; KAKEHI, A.; KONAKAHARA, T.; SAKAI, N. N-silyl-1-azaallyl anions with Michael acceptors as a new Synthetic method of 2,3,5,6-tetra-and 2,3,6-trisubstituted pyridines. Heterocycles, 01 February, 2001 (01.02.01), Vol.55, No.2, pages 313 to 322 especially, pages 314, 319 to 320, chemical compound Nos.5ah(2-amino-3-cyano-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-6-phenylpyridine), 5bh(2-amino-3-cyano-6-phenyl-5-(2-pyridyl)pyridine)	1-12
A	US 6030969 A (ABBOT LABORATORIES), 29 February, 2000 (29.02.00), especially, Scheme 1; column 29, Example 11, 11c, etc. (Family: none)	1-39
A	DE 4117802 A1 (BERLIN - CHEMIE AG), 03 December, 1992 (03.12.92), especially, page 12, table, chemical No.7 from the top, etc. (Family: none)	1-39

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
10 September, 2001 (10.09.01)

Date of mailing of the international search report  
25 September, 2001 (25.09.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06870

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	QUINTEIRO, M.; MARTIN, N.; SBOANE, C.; SOTO, J.L. Conversion of 4,5,6-triaryl-2-pyranamines and 4,6-diaryl-5-benzoyl-2-pyranamines into pyrones, pyridones and pyridines. Heterocycles, (1986), Vol.24, No.6, pages 1675 to 1682 especially, page 1677, chemical compound X; page 1680, chemical compound (Xa), (Xb)	1-23
A	Chemical Abstracts, (1991), Vol.115, Abstract No. 115:92087 Preparation of 2-amino-3-cyano-5 (4-pyridyl) pyridines as cardiovascular agents. (Akademie der Wissenschaften der DDR, Fed. Rep. Ger.) Ger. (East) DD 287260 A5 19910221 RN 135160-02-0 CN [3,4'-Bipyridine]-5-carbonitrile, 6-amino-2-(4-morpholinyl)- (9CI) (CAINDEX NAME) RN 135160-04-2 CN [3,4'-Bipyridine]-5-carbonitrile, 6-amino-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]- (9CI) (CA INDEX NAME) RN 135160-05-3 CN 1,2':3',4''-Terpyridinium, 6'-amino-5'-cyano-, chloride (9CI) (CA INDEX NAME) RN 135160-11-1 CN [3,4'-Bipyridine]-5-carbonitrile, 6-amino-2-(1-piperazinyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)	1-39
A	Chemical Abstracts, (1994), Vol.121, Abstract No. 121:35267 TROSCHUETA, R.; DENNSTEDT, T. Synthesis of substituted 2-aminonicotinonitriles. Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), (1994), Vol.327, No.1, pages 33 to 40 RN 155952-19-5 CN 3-Pyridinecarbonitrile, 2-amino-5,6-diphenyl- (9CI) (CA INDEX NAME)	1-23
A	WO 99/21555 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 06 May, 1999 (06.05.99), Full text, & JP 11-193281 A	1-39
A	Chemical Abstracts, (1994), Vol.120, Abstract No. 120:191650 EL-PARARGY, A.; YASSIN, F.; HAFEZ, T. Behavior of 1-[4-(3',4'-dichlorophenyl)-1-(2H)-phthalazinone-2-yl]-3-(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one towards different nucleophiles. Collect. Czech. Chem. Commun., Vol.58, No.8, (1993), pages 1937 to 1943 RN 153682-70-3 CAPLUS CN 3-Pyridinecarbonitrile, 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-6-[4-(3,4-dichlorophenyl)-1-oxo-2(1H)-phthalazinyl]-5-phenyl- (9CI) (CA INDEX NAME)	1-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06870

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 40  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 40 falls under the category of "methods for treatment for human diseases by therapy" as provided for in Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT as a subject matter of international application which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/06870

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl. ' C07D213/82, 85, 405/12, 14, A61K31/443, 444, 4436, 455, 4409, A61P43/00, 1/00, 10, 3/06, 10, 27/02, 11/06, 7/10, 9/10, 19/10, 25/16, 28		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ' C07D213/00-85, 405/00-14, A61K31/00-455		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	SUGAMA, N.; YAMADA, A.; KAKEHI, A.; KONAKAHARA, T.; SAKAI, N. N-silyl-1-azaallyl anions with Michael acceptors as a new synthetic method of 2,3,5,6-tetra- and 2,3,6-trisubstituted pyridines. Heterocycles, 2001 (2月1日発行), Vol.55, No.2, p.313-322 特に、p.314、p.319-320の化合物5ah(2-amino-3-cyano-5-(3-methyl-5-isoxazolyl)-6-phenylpyridine)、5bh(2-amino-3-cyano-6-phenyl-5-(2-pyridyl)pyridine)を参照。	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10.09.01		国際調査報告の発送日 25.09.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT規則39.1(iv)に規定された人の病気の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き): 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6030969 A (ABBOT LABORATORIES) 29. 2月. 2000 (29. 02. 00) 特に、Scheme 1 や、第29欄 Example 11 の11c. などを参照。 (ファミリーなし)	1-39
A	DE 4117802 A1 (BERLIN - CHEMIE AG) 3. 12月. 1992 (03. 12. 92) 特に、第12頁の表中上から7番目の化合物などを参照。 (ファミリーなし)	1-39
A	QUINTEIRO, M.; MARTIN, N.; SEOANE, C.; SOTO, J.L. Conversion of 4,5,6-triaryl-2-pyranamines and 4,6-diaryl-5-benzoyl-2-pyranamines into pyrones, pyridones and pyridines. Heterocycles, 1986, Vol. 24, No. 6, p. 1675-1682 特に、p. 1677の化合物Xおよびp. 1680の化合物(Xa), (Xb)を参照。	1-23
A	Chemical Abstracts, 1991, Vol. 115, Abstract No. 115:92087 Preparation of 2-amino-3-cyano-5(4-pyridyl)pyridines as cardiovascular agents. (Akademie der Wissenschaften der DDR, Fed. Rep. Ger.). Ger. (East) DD 287260 A5 19910221 RN 135160-02-0 CN [3,4'-Bipyridine]-5-carbonitrile, 6-amino-2-(4-morpholinyl)- (9CI) (CAINDEX NAME) RN 135160-04-2 CN [3,4'-Bipyridine]-5-carbonitrile, 6-amino-2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]- (9CI) (CA INDEX NAME) RN 135160-05-3 CN 1,2':3',4''-Terpyridinium, 6'-amino-5'-cyano-, chloride (9CI) (CA INDEX NAME) RN 135160-11-1 CN [3,4'-Bipyridine]-5-carbonitrile, 6-amino-2-(1-piperazinyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)	1-39
A	Chemical Abstracts, 1994, Vol. 121, Abstract No. 121:35267 TROSCHUETA, R.; DENNSTEDT, T. Synthesis of substituted 2-aminonicotinonitriles. Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1994, Vol. 327, No. 1, p. 33-40 RN 155952-19-5 CN 3-Pyridinecarbonitrile, 2-amino-5,6-diphenyl- (9CI) (CA INDEX NAME)	1-23
A	WO 99/21555 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 6. 5月. 1999 (06. 05. 99) 全文を参照。 & JP 11-193281 A	1-39

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Chemical Abstracts, 1994, Vol. 120, Abstract No. 120:191650 EL-FARARGY, A.; YASSIN, F.; HAFEZ, T. Behavior of 1-[4-(3',4'-dichlorophenyl)-1-(2H)-phthalazinone-2-yl]-3-(4-chlorophenyl)-2-propen-1-one towards different nucleophiles. Collect. Czech. Chem. Commun., Vol. 58, No. 8, 1993, p. 1937-1943 RN 153682-70-3 CAPLUS CN 3-Pyridinecarbonitrile, 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-6-[4-(3,4-dichlorophenyl)-1-oxo-2(1H)-phthalazinyl]-5-phenyl-(9CI) (CA INDEX NAME)	1-23